Titres

et

Travaux Scientifiques

du

Docteur André JOSSERAND

LYON

1933 — 1936

TITRES ET FONCTIONS

TITRES UNIVERSITAIRES

Certificat de licence de physiologie générale et comparée à la Faculté des Sciences (1914).
Certificat de microbiologie et diplôme d'hygiène (1923).
Moniteur d'histologie (1924-1926).
Moniteur d'anatomie pathologique (1926-1927).
Docteur en Médecine (Thèse Lyon 1926).
Préparateur de Bactériologie et de Médecine expérimentale (1927-1933).
Certificat de Bactériologie (1928).
Chef de Clinique Médicale (1926-1928).
Moniteur de Clinique Médicale (1928-1932).

TITRES HOSPITALIERS

Externe des Hôpitaux (Concours du 13 Octobre 1919).
Interne des Hôpitaux (Concours du 2 Octobre 1922).
Médecin des Hôpitaux (Concours du 20 Juin 1932).

TITRES DIVERS

Membre de la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon.
Membre de la Section lyonnaise de la Société de Biologie.
Membre de la Société Nationale de Médecine et des Sciences Médicales de Lyon.

ENSEIGNEMENT

Conférences pour l'externat (Années 1922 et 1923).
Conférences pour l'internat (Années 1923, 1924, 1925 et 1926).
Enseignement à la Clinique Médicale (1926-1932).
Cours de bactériologie à l'école dentaire (1932-1933).

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1923

Rupture du cœur avec décapitation de la pointe. — En collaboration avec M. Rebattu (*In Soc. Médic. Hôp. Lyon,* 6 Février 1923).

1924

Le réflexe oculo-cardiaque, phénomène de compression bulbaire par hypertension passagère du liquide céphalo-rachidien. — En collaboration avec M. Rebattu (*Soc. Médic. des Hôp. de Lyon,* 22 Janvier 1924 et *Journ. de Méd. de Lyon,* 5 Août 1924).

Cheiromégalie syringomyélique avec arthropathie de l'épaule. Troubles sympathiques associés et genèse des troubles trophiques. — En collaboration avec MM. Froment et Japiot (*Soc. Méd. Hôp. Lyon,* 4 Novembre 1924).

1925

Septicémie éberthienne mortelle sans localisations anatomiques. Séro-diagnostic négatif. — En collaboration avec MM. Langeron et Barbier (*In Soc. Nat. de Méd. et des Sc. Méd.,* 18 Novembre 1925).

1926

Maladie de Biermer et sclérose pancréatique. — En collaboration avec M. J. Barbier (*In Lyon Médical,* 24 Janvier 1926).

Essai de traitement par la diathermie dans l'athrepsie. — En collaboration avec MM. Mouriquand et Chevalier (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 2 Février 1926).

Le syndrome du vent du midi chez le nourrisson. — En collaboration avec MM. Mouriquand et Bernheim (*In Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 23 Février 1926).

Des cheiromégalies syringomyéliques. — (*Th. Lyon*, 1926.)

De l'usage des sangsues dans les phlébites puerpérales. — En collaboration avec MM. Gonnet et Jeannin (*Soc. de Méd. et des Sc. Méd.* Lyon Médical, 1926, T. II, p. 657).

Ostéopsathyrose chez un nourrisson de 9 mois. — En collaboration avec M. Mouriquand et Madame Gardère (*In Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 4 mai 1926).

Coïncidences de parasitisme et de néoformations d'origine parasitaire chez des souris blanches soumises à l'ingestion de fécès de cancéreux. — En collaboration avec MM. Arloing et Malartre (*Soc. Nat. de Méd. et des Sc. Méd.*, 16 Juin 1926).

Bruit musical diastolique intermittent, signe d'insuffisance aortique minima sans souffle. — En collaboration avec MM. Gallavardin et Gravier (*In Lyon Médical*, 1926, T. II, p. 542).

Aortite syphilitique et endocardite syphilitique. — En collaboration avec M. Gallavardin (*In Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 7 Décembre 1926).

1927

Insuffisance hépatique aigüe d'origine traumatique au cours d'une cirrhose latente. — En collaboration avec M. Langeron (*In Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 8 Février 1927).

Œdème pulmonaire mortel consécutif à l'administration de trois grammes d'iodure de potassium. — En collaboration avec M. Gallavardin (*In Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 22 Mars 1927).

Myopathie à prédominance unilatérale. — En collaboration avec M. J. Barbier (*In Soc. Nat de Méd. et des Sc. Méd.*, 17 Juin 1927).

Sur l'action anticoagulante prolongée de l'hirudine et des extraits de sangsues administrés par la voie sous-cutanée. — En collaboration avec M. J. Jeannin (*Soc. de Biol. de Lyon*, 20 juin 1927).

Essais expérimentaux sur le rôle possible du parasitisme de transit dans l'étiologie des cancers du tube digestif. — En collaboration avec M. F. Arloing (*Académie de Médecine*, 14 Juin 1927).

Un cas de néphrose lipoïdique. — En collaboration avec MM. Gallavardin et Delore (*In Journ. de Méd. de Lyon*, 5 Novembre 1927).

Contribution expérimentale à l'étude du rôle possible d'un parasitisme de transit dans l'étiologie du cancer de l'homme et, en particulier des cancers du tube digestif. — En collaboration avec M. F. Arloing (*Bulletin de l'Association Française pour l'étude du Cancer*, Novembre 1927).

Crises hypertensives répétées suivies pendant un an chez une rénale. — En collaboration avec M. J. Barbier (*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 22 Novembre 1927).

1928

Les hypertendus à tension maxima variable. — En collaboration avec M. J. Barbier (*Journ. de Méd. de Lyon*, 20 Janvier 1928).

Extrasystoles ventriculaires isolées greffées sur un rythme sinusal régulier chez un cardio-rénal. Mort rapide. — En collaboration avec M. P. Veil (*In Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 24 Janvier 1928).

Rares extrasystoles ventriculaires polymorphes greffées sur une tachycardie. Mort rapide. — En collaboration avec M. P. Veil (*In Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 24 Janvier 1928).

Tentatives d'augmentation de la résistance du cobaye traité par des extraits de poumon à l'égard de l'infection par des bacilles tuberculeux normaux ou macérés dans ces extraits. — En collaboration avec MM. F. Arloing et L. Thevenot (*Soc. de Biologie de Lyon*, 20 Février 1928).

A propos de diverses actions irritatives exercées par certains parasites et extraits parasitaires sur les tissus, et en particulier sur les parois du tube digestif. Etude expérimentale. — En collaboration avec MM. Arloing et Charachon (*Société Médicale des Hôp. de Lyon*, 6 Mars 1928).

Irido-choroïdite métastatique au cours d'une endocardite infectieuse. — En collaboration avec MM. Paviot et Croizat (*In Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 30 Octobre 1928).

Cirrhose de Laënnec chez un sujet néphrectomisé 26 ans auparavant pour tuberculose rénale. Rein congénère sain et aucune trace de bacillose à l'autopsie. Considérations sur la pathogénie des cirrhoses. — En collaboration avec MM. Paviot et Chevalier (*In Soc. Méd. Hôp. de Lyon*, 6 Novembre 1928).

Cuti-réaction aux filtrats tuberculeux dans diverses formes de la tuberculose humaine de l'adulte. — En collaboration avec MM. F. Arloing, A. Dufourt et J. Charachon (*Soc. de Biol. de Lyon*, 19 Novembre 1928).

1929

Recherches sur l'action du corps thyroïde du lapin normal ou préparé sur l'évolution de l'épithélioma expérimental de la souris blanche. — En collaboration avec MM. F. Arloing et J. Charachon (*C. R. de la Soc. de Biol. de Lyon*, 18 Février 1929).

Modifications évolutives de l'épithélioma expérimental de la souris blanche par greffes de surrénales provenant de lapins préparés avec ce même épithélioma. — En collaboration avec MM. F. Arloing et J. Charachon (*C. R. de la Soc. de Biol. de Lyon*, 18 Mars 1929).

Modifications histologiques des ganglions lymphatiques du cobaye inoculé avec des éléments tuberculeux filtrables. — En collaboration avec MM. F. Arloing, M. Favre et J. Charachon (*Soc. de Biol. de Lyon*, 18 Mars 1929).

Modifications évolutives de l'épithélioma expérimental de la souris blanche par injection d'extraits glycérinés de surrénales provenant de lapins préparés avec ce même épithélioma. — En collaboration avec MM. F. Arloing et J. Charachon (*C. R. de la Soc. de Biol. de Lyon*, 8 Juillet 1929).

Action du chlorure de Baryum sur le choc anaphylactique du cobaye. — En collaboration avec M. F. Arloing (*Soc. de Biol. de Lyon*, 21 Octobre 1929).

Modifications globulaires sanguines provoquées chez le lapin par l'injection de tissu pancréatique broyé. — En collaboration avec MM. F. Arloing et J. Charachon (*Soc. de Biol. de Lyon*, 18 Novembre 1929).

1930

Cortico-surrénale et cancer expérimental. — En collaboration avec MM. F. Arloing et J. Charachon (*C. R. de l'Académie de Médecine*, 21 Janvier 1930).

Absence paradoxale de tout trouble subjectif et objectif au niveau du membre supérieur droit, chez un aortique, malgré une disparition complète du pouls. Présentation de malade. — En collaboration avec M. Chevallier (*In Soc. Méd. des Hôp. de Lyon,* 28 Janvier 1930).

Suppression de la pulsatilité dans le membre supérieur droit, sans aucun trouble circulatoire chez un aortique. — En collaboration avec M. J. Chevallier (*In Journ. de Méd. de Lyon,* 5 Février 1930).

Association d'un sel de fer aux extraits de capsules surrénales préparées dans le traitement du cancer expérimental de la souris. — En collaboration avec MM. F. Arloing et J. Charachon (*C. R. de la Soc. de Biol. de Lyon,* 17 Mars 1930).

Valeur pratique de la bactériologie de l'épreuve de Meltzer-Lyon. — En collaboration avec MM. Mallet-Guy et Vachez (*In Lyon-Médical,* 6 Avril 1930).

Recherches sur le traitement du cancer expérimental de la souris blanche par la cortico-surrénale des animaux préparés contre cet épithélioma. Essais cliniques. — En collaboration avec MM. F. Arloing et J. Charachon (*C. R. de la Soc. de Pathol. comparée,* 8 Avril 1930).

Pouvoir antigénique, chez le lapin, des lysats de bacilles d'Eberth obtenus avec un bactériophage approprié. — En collaboration avec MM. F. Arloing et A. Nabonne (*Soc. de Biol. de Lyon,* 19 Juillet 1930).

Essais de radiothérapie sur la moelle osseuse chez des sujets présentant une hypertrophie dite idiopathique du cœur, accompagnée ou non de polyglobulie. — En collaboration avec MM. Paviot, Japiot, Chevallier et Levy (*C. R. Soc. de Biol. de Lyon,* 21 Juillet 1930).

Etude de l'action des extraits de surrénales normales ou préparées sur l'épithélioma expérimental de la souris. — En collaboration avec MM. F. Arloing, A. Morel et J. Charachon (*Congrès International de Microbiologie*, Paris, 20-25 Juillet 1930).

Blocage et choc anaphylactique à la toxine diphtérique chez le cobaye. — En collaboration avec MM. F. Arloing et P. Durand (*Soc. de Biol. de Lyon*, 20 Octobre 1930).

Contractions tardives après injection intra-crânienne de toxine diphtérique chez des cobayes sensibilisés à cette toxine. Relation possible avec la pathogénie de l'épilepsie. — En collaboration avec MM. F. Arloing et P. Durand (*Soc. de Biol. de Lyon*, 20 Octobre 1930).

Nouveau procédé de numération globulaire par prise de sang intra-veineuse. — En collaboration avec MM. J. Paviot et R. Chevallier (*Soc. de Biol. de Lyon*, 20 Octobre 1930).

Manifestations épileptoïdes à la suite d'injections sous-duremériennes de toxine diphtérique chez le cobaye sensibilisé. Phénomènes de rappel provoqués par l'intra-dermo-réaction. — En collaboration avec MM. F. Arloing et P. Durand (*Soc. de Biol. Paris*, 22 Novembre 1930).

1931

Emploi d'un bactériophage pour l'obtention d'un sérum antityphique. — En collaboration avec MM. F. Arloing et Nabonne (*Soc. de Biol. Paris*, 30 Mai 1931).

A propos d'un cas d'angine ulcéreuse accompagnée de fièvre ganglionnaire et de splénomégalie. — En collaboration avec M. Mayoux (*In Soc. Nat. de Méd. et Sc. Méd.*, 17 Juin 1931).

Essai de traitement de la tuberculose expérimentale du cobaye par l'association radiothérapie-ergostérine irradiée. — En collaboration avec MM. F. Arloing, Ponthus et Vidailhet (*Soc. de Biol. de Lyon*, 14 Décembre 1931 et *Th. de Vidailhet, Lyon*, 1931).

1932

Propriétés antitumorales d'extraits de surrénales vis-à-vis de l'épithélioma expérimental de la souris blanche. — En collaboration avec MM. F. Arloing, A. Morel et A. Badinand (*C. R. de la Soc. de Biol. Paris*, 16 Janvier 1932).

L'organothérapie antinéoplasique. Essai de mise au point actuelle de la question. — En collaboration avec MM. F. Arloing, A. Morel et J. Charachon (*Volume Jubilaire en l'honneur du Professeur Charles Porcher*, 1932).

1933

Nouvelles recherches sur les propriétés antitumorales d'extraits de surrénales vis-à-vis de l'épithélioma expérimental de la souris blanche. — En collaboration avec MM. F. Arloing, A. Morel et A. Badinand (*Soc. de Biol. Paris*, 14 Janvier 1933).

Myasthénie chez un goitreux. Essai de traitement par la thyroxine. — En collaboration avec M. A. Devic et Mlle Lambert (*In Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 7 Mars 1933).

Syndrome strié complexe. Essai de traitement par l'harmine. — En collaboration avec M. A. Devic et Mlle Lambert (*In Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 7 Mars 1933).

Tentative d'homogreffe de pancréas dans le foie de chiens dépancréatés. — En collaboration avec MM. F. Arloing, Auger et Charachon (*In Société des Sciences Vétérinaires de Lyon*, 5 Mars 1933).

COLLABORATION A DES THÈSES

J. JEANNIN. — **Contribution à l'étude de la médication anti-coagulante.** Th. Lyon, 1927.

P. DURAND. — **Contribution à l'étude de la toxine diphtérique sur les centres nerveux. Application possible à la pathogénie de l'épilepsie.** Th. Lyon, 1930.

L. VACHEZ. — **Tubage duodénal.** Th. Lyon, 1929.

A. NABONNE. — **Essai sur une technique de sérothérapie antityphique.** Th. Lyon, 1931.

R. VIDAILHET. — **Effets de l'ergostérine irradiée associée à la radiothérapie sur la tuberculose du cobaye.** Th. Lyon, 1931.

DENARD. — **Contribution à l'étude des propriétés antitumorales des extraits de capsules surrénales vis-à-vis de l'épithélioma greffé de la souris blanche.** Th. Lyon, 1932.

AVANT-PROPOS

Les travaux que nous résumerons ici sont de deux ordres : les premiers sont le résultat de nos recherches de laboratoire, et des efforts que nous avons faits pour réunir clinique et laboratoire dans des études communes.

Les seconds dérivent de notre formation hospitalière, ce sont nos observations cliniques d'internat, puis de clinicat.

Les recherches biologiques, bien que longues, ardues, et parfois décevantes, nous ont particulièrement intéressé : étude du cancer expérimental, de la tuberculose, d'une nouvelle méthode de sérothérapie antityphique, travaux sur la pathogénie de l'épilepsie.

C'est pour cela que nous avons acquis le plus possible de techniques précises, c'est dans ce sens que nous avons surtout travaillé.

Recherches Biologiques

RECHERCHES BIOLOGIQUES

Travaux sur l'Organothérapie Antinéoplasique

Recherches sur l'action du corps thyroïde de lapin normal ou préparé sur l'évolution de l'épithélioma expérimental de la souris blanche, *in C. R. de la Soc. de Biol.*, 18 février 1929, 100, 665.

— Modifications évolutives de l'épithélioma expérimental de la souris blanche par greffes de surrénales provenant de lapins préparés avec ce même épithélioma, *in C. R. de la Soc. de Biol.*, 18 Mars 1929, 100, 1035.

— Modifications évolutives de l'épithélioma expérimental de la souris blanche par injection d'extraits glycérinés de surrénales provenant de lapins préparés avec ce même épithélioma, *in C. R. de la Soc. de Biol.*, 8 Juillet 1929, 101, 1140.

— Cortico-surrénale et cancer expérimental, *in C. R. de l'Académie de Médecine*, 21 Janvier 1930.

— Association d'un sel de fer aux extraits de capsules surrénales prépaıées dans le traitement du cancer expérimental de la souris, *in C. R. de la Soc. de Biol. de Lyon*, 17 Mars 1930.

— Recherches sur le traitement du cancer expérimental de la souris blanche par la cortico surrénale des animaux préparés contre ce néoplasme. Essais cliniques, *in C. R. de la Soc. de Pathologie comparée*, séance du 8 Avril 1930.

— Etude de l'action des extraits de surrénales normales ou préparées sur l'épithélioma expérimental de la souris, *in Congrès international de Microbiologie, Paris*, 20-25 Juillet 1930.

— Propriétés anti-tumorales d'extraits de surrénales vis-à-vis de l'épithélioma expérimental de la souris blanche, *in C. R. Soc. de Biol.*, 16 Janvier 1932, T. CIX, page 101.

— L'organothérapie antinéoplasique. Essai de mise au point actuelle de la question, *in Volume jubilaire en l'honneur du Professeur Porcher.*

— Nouvelles recherches sur les propriétés antitumorales d'extraits de surrénales vis-à-vis de l'épithélioma expérimental de la souris blanche, *in C. R. Soc. de Biol.*, 14 Janvier 1933.

Travaux sur l'Organothérapie Antinéoplasique

I

Recherches personnelles sur les glandes surrénales.

Depuis les travaux de Moran, puis de Jensen, qui réussirent la greffe cancéreuse sur la souris blanche, et en particulier en partant de l'adéno-carcinome spontané de ces animaux, cette méthode a été employée couramment dans les laboratoires pour étudier expérimentalement les modifications que l'on pouvait apporter à la courbe de croissance néoplasique. En effet, la rapidité d'évolution des tumeurs greffées, la possibilité de sélectionner, sur un lot d'animaux, des cancers à développements strictement superposables, la constance du type histologique pour une souche cellulaire donnée, tout cela rendait relativement aisée l'appréciation des modifications de croissance.

Personnellement, nous nous sommes servi de la souche d'adéno-carcinome transmissible du Prof. Casparri, de Francfort, qui nous fut, après autorisation de ce dernier, obligeamment transmise par le Dr de Coulon, de Lausanne. Cette tumeur, outre les facilités expérimentales énoncées plus haut, a l'avantage d'être extrêmement molle, très peu riche en stroma, donc de pouvoir présenter toute une gamme de modifications dans le sens de la sclérose.

En étudiant le développement de ces greffes, nous avons été frappé, comme d'ailleurs tous les auteurs qui se sont occupés de cette question, par la très grande différence des courbes évolutives d'un animal à l'autre : aussi avons-nous dû, pour pouvoir les comparer, ne prendre que des sujets à graphiques rigoureusement comparables.

D'autre part, le fait que certaines tumeurs se développent très rapidement, d'autres lentement, que quelques-unes enfin se résorbent, rapproché de l'immunité inflexible d'une espèce animale en face de la greffe d'un néoplasme se développant sur espèce différente, même voisine, tout cela nous a permis de nous demander s'il n'existait pas là une influence humorale endocrinienne, plus ou moins inhibitrice.

La première glande à laquelle nous nous sommes adressé fut le corps thyroïde, en raison des travaux de Coulaud, qui obtint des sérums cyto-toxiques en partant du cancer thyroïdien.

Nous avons donc essayé de *greffer sur la souris cancéreuse des corps thyroïdes de lapin*, à raison d'un demi-corps thyroïde par souris, en nous servant tout d'abord de *glandes neutres*, puis de *glandes d'animaux préparés* par 2 injections d'une suspension dans l'eau physiologique de cancer de souris broyé, faites à 8 jours d'intervalle. Les résultats obtenus furent négatifs.

Nous nous sommes alors adressés aux *capsules surrénales*. Tout d'abord, une souris en plein développement cancéreux reçut par greffe sous-cutanée une demi-*surrénale de lapin préparé* par des injections d'une pulpe de tumeur. Pendant 3 semaines, nous pûmes constater que cette souris n'évoluait plus et que sa tumeur était comme « fixée » dans son évolution. L'animal, alors sacrifié, livra une masse néoplasique complètement nécrosée. Ceci nous incita à répéter cette expérience initiale sur un lot de souris.

Les lapins fournisseurs de surrénales étaient préparés par trois injections sous-cutanées faites à trois jours de distance : l'une de 0 gr. 30 et les deux autres de 0 gr. 80 de tumeur de souris, broyée au mortier dans 5 cm3 de sérum physiologique. Après avoir reçu au total 1 gr. 90 de tumeur, les lapins étaient sacrifiés sept jours après la dernière injection. Une demi-surrénale de ces animaux préparés était, dès le sacrifice, immédiatement insérée sous la peau de la région dorsale des souris cancéreuses choisies de telle façon que l'évolution de leurs tumeurs fût comparable entre elles aussi exactement que possible. Dans ces conditions, nous avions obtenu des résultats très nets, les animaux traités évoluant tous plus lentement que leurs témoins,

avec, d'ailleurs, une grande variabilité ; une résorption complète et définitive de la tumeur a pu être observée. Dans d'autres cas, cette résorption complète était suivie d'une nouvelle poussée néoplasique après une longue période d'arrêt dans l'évolution ; parfois enfin, la courbe ascendante n'était que légèrement modifiée, une ébauche de plateau s'observait entre le 2e et le 7e jour après l'insertion de la surrénale, puis la tumeur repartait à une marche rapide, suivant le même rythme que les témoins.



En présence du succès obtenu dans cette expérience, nous avons cherché à le rendre plus complet en *augmentant la durée de préparation des lapins*, qui étaient sacrifiés non plus seulement huit jours, mais vingt à vingt-cinq jours après la dernière injection de tumeur broyée.

Dans ces conditions, les surrénales nous apparurent doublées de volume, avec une teinte blanchâtre particulière. A la section, ces glandes étaient diffluentes. La zone corticale, énorme, ayant triplé ses dimensions, était devenue pâle et graisseuse. Contrastant avec cette hypertrophie graisseuse de la corticale, la médullaire avait presque entièrement disparu, se réduisant à une trace linéaire. Ces glandes offraient un violent contraste avec celles précédemment observées : fermes, rosées, plates et représentant à la coupe une corticale extrêmement mince. Les ayant inoculées par voie sous-cutanée à un nouveau lot de souris cancéreuses, nous avons observé que, loin de ralentir la croissance néoplasique, elles la favorisaient plutôt.

Revenant alors à nos conditions initiales d'expérience, nous avons de nouveau enregistré le même ralentissement du développement tumoral.

Ayant ultérieurement dépouillé les surrénales de leur médullaire, dans la mesure du possible, nous avons reproduit les mêmes résultats, ce qui nous fit supposer que cette propriété résidait dans la partie corticale des glandes.

Enfin, nous avons vu que l'injection de la tumeur broyée

paraît conférer aux surrénales des lapins des propriétés plus actives que la greffe d'un fragment d'épithélioma.

***

Pensant avoir une base expérimentale suffisamment ferme, nous avons alors tenté l'emploi d'*extraits glycérinés de surrénales préparées.*

Grâce à eux, il nous a été possible de retarder dans leur évolution les tumeurs traitées, les fixant dans leur marche pendant un certain délai. Mais à un moment donné, les néoplasies repartaient en une marche rapide. Jamais les extraits glycérinés n'ont amené de résorption totale, ainsi que précédemment l'avaient donnée les greffes de glandes préparées.

Dans ces essais, nous nous sommes heurtés pour la première fois à la *toxicité du produit,* depuis une certaine dose, correspondant généralement à un huitième de surrénale préparée. Les souris injectées présentaient très rapidement dans le quart d'heure, parfois même dans les minutes qui suivaient l'injection, des accidents aigus : torpeur, hérissement, hématurie, puis paralysie progresivse frappant d'abord le train postérieur, puis les pattes antérieures. Souvent, il se produisait des contractions myocloniques des pattes ou de la face (mâchoires ou lèvres). A la phase paralytique, succédait rapidement une phase convulsive, suivie de tonisme généralisé et de mort.

Parfois, ces manifestations se sont produites dès l'injection, l'aiguille étant à peine retirée.

Des surrénales de lapins neutres produisaient aussi ces mêmes accidents, pourtant avec moins de brusquerie et seulement si l'on doublait la dose d'extrait utilisée.

Nous nous sommes demandé s'il ne s'agissait pas là de chocs protéiques et si les freinages tumoraux observés ne ressortissaient pas à des phénomènes de cet ordre.

En réalité, l'augmentation de la dose d'extrait de surrénales neutres jusqu'à l'obtention d'effets juxtatoxiques, ne donne pas de résultats antinéoplasiques comparables à ceux obtenus avec les glandes préparées. L'action antitumorale paraît donc bien

distincte d'un choc protéique banal, sans que pourtant l'on puisse affirmer que ce choc n'existe pas avec les faibles doses, et ne constitue pas un facteur important favorable, sinon exclusif, de l'action antitumorale.

La glycérine joue également un rôle dans la toxicité.

***

Nous avons alors mis en œuvre divers moyens pour *tenter de dissocier les deux facteurs antinéoplasique et toxique.* Ainsi, successivement, nous avons utilisé des *extraits chauffés à diverses températures puis fortement centrifugés*, ou bien l'*adjonction de sels de calcium ou de citrate de soude* à ces extraits, ou enfin, la filtration sur bougies Chamberland. Aucune de ces méthodes ne réussit.

Pourtant, au cours de ces nombreux essais, nous avons une fois obtenu un résultat intéressant en adjoignant une faible quantité de *gluconate de calcium à des extraits totaux de cortico-surrénale de veau neutre* ; un lot de tumeurs fut efficacement freiné par ce produit.

N'ayant pu reproduire ce résultat ultérieurement, et, d'autre part, les extraits de surrénales préparées n'ayant pas été activés par ces mêmes doses de sels de calcium, nous avons abandonné cette voie provisoirement, quitte à y revenir plus tard.

La connaissance des travaux de Sokoloff — sur lesquels nous reviendrons dans un instant — nous suggéra d'*associer à nos extraits surrénaux un sel de fer.* Une telle association, réalisée par l'auteur américain dans le produit dénommé « Corferrol », lui avait donné de très bons résultats.

Aussi, avons-nous injecté, en même temps que nos extraits, une *solution de citrate double de fer et de sodium*, très obligeamment préparée pour nous par M. Auguste Lumière, sans aboutir toutefois à des résultats sensiblement meilleurs, avec pourtant cette différence que les effets étaient plus constants.

Nous nous sommes ensuite efforcé d'*isoler dans les glandes préparées un principe actif*, en nous heurtant de suite à de multiples difficultés.

Nous avons pourtant vu que le *principe actif pouvait être entrainé par la portion des matières protéiques les plus acides*. Une expérience tentée dans ces conditions fut très démonstrative ; ayant sélectionné quatre tumeurs de développement exactement superposable, nous avons pu, par des injections quotidiennes, enrayer leur évolution pendant plusieurs jours, après quoi, dans un cas, la greffe néoplasique se reprit à se développer rapidement, tandis qu'une autre tumeur, après une faible courbe de croissance, devenait histologiquement squirrheuse. Nous pensions dès lors nous être rapprochés nettement de la solution du problème ; mais nos expériences de contrôle ne furent pas confirmatives, ce qui nous empêcha de publier le détail de notre expérience.

Des essais cliniques menés parallèlement, après un début encourageant, n'aboutirent à aucun résultat probant.

***

Nous avons alors tenté d'élucider les *causes d'erreur* qui nous avaient donné, après nos premiers résultats positifs, des résultats négatifs. Nous avons abouti à diverses notions qui n'ont pas été publiées dans les sociétés savantes, faute de confirmations suffisantes.

a) Tout d'abord, il nous est apparu indispensable d'employer des surrénales du type maigre, et non du type gras ; toutes les fois que ce dernier type a été rencontré, les résultats ont été négatifs, ainsi d'ailleurs que nous l'avions constaté dès nos premières expériences sur l'action des greffes sous-cutanées des glandes préparées.

Sous quelle influence cette modification « graisseuse » se produit-elle ? Des causes multiples et diverses peuvent aboutir à cette surcharge : d'abord, une préparation trop énergique et trop longtemps prolongée des animaux, puis l'âge de ces derniers (les gros lapins, au-dessus de 1.500 gr., ayant plus fréquemment des altérations surrénales préexistantes), enfin et surtout les

maladies chroniques, au premier rang desquelles il faut signaler la coccidiose.

Tout lapin porteur d'une coccidiose, même très légère, du péritoine ou du foie, présente une tendance plus ou moins marquée à l'hypertrophie de la corticale, qui s'infiltre de lipoïdes. Dès la section des glandes, on voit en quelque sorte sourdre cette graisse, qui tache le papier buvard. Après centrifugation de la suspension des surrénales broyées, elle surnage en formant une sorte de crème épaisse. Toutes les fois que nous avons observé cette modification, il nous a été possible de prévoir l'échec de l'expérience correspondante.

D'ailleurs, la lecture des ouvrages de physiologie concernant les fonctions surrénales fait ressortir, au point de vue de la sécrétion adrénalinienne, le rôle nocif de l'hypertrophie glandulaire. Ainsi, le traité de physiologie de Richet nous apprend que « les capsules surrénales simplement hyperémiées ou même ayant « subi un commencement d'hypertrophie renferment encore le « principe actif qui détermine une augmentation de la tension « artérielle ; quelquefois même, leur puissance active peut être « exagérée. Les capsules hypertrophiées, ayant un volume triple « ou quadruple des capsules normales, ont perdu cette action « tonique sur le système vasculaire ».

Peut-être, en ce qui concerne nos expériences — et nous le verrons dans un instant — l'hypertrophie surrénale ne comporte-t-elle pas seulement une perte d'activité, mais encore l'acquisition d'un principe favorable au développement du néoplasme, avec certains éléments lipidiques.

b) Outre qu'il était capital d'employer des *surrénales sans surcharge lipoïdique* (type maigre), il fallait redouter une *diminution très rapide du pouvoir inhibiteur de ces extraits en rapport avec le vieillissement*, tout au moins dans les conditions où nous nous sommes placé. Un extrait, actif le jour de sa préparation, perd dès le lendemain la majeure partie de son activité : d'où l'indication de faire des préparations journalières.

c) Enfin, la glycérine paraissait jouer un rôle important, favorisant toxicité et activité, bien que, employée seule, elle fût dépourvue d'action anticancéreuse.

C'est alors que toutes ces difficultés, tenant à la très grande variabilité, chez le lapin, de l'état histologique des surrénales, qui présentent souvent une infiltration graisseuse sous l'influence du parasitisme, nous engagèrent à étudier des extraits de surrénales neutres d'animaux de boucherie obtenus suivant une technique analogue.

A également milité en faveur de l'emploi de surrénales normales le manque de test de la préparation optima des animaux, puisque, nous l'avons vu, si cette préparation est poussée trop loin, elle risque d'éveiller dans les surrénales un pouvoir non plus inhibiteur mais au contraire favorisant.

En séparant des couches voisines, par dissection, la zone intermédiaire, dite réticulée, des surrénales de veau normal prélevées immédiatement après l'abatage et mises de suite à une température voisine de 0°, nous en avons extrait par broyage avec de la poudre de verre et addition de sérum physiologique un liquide qui a été soumis à des fractionnements.

Par des opérations d'adsorption et d'élution, on peut mettre en évidence dans ces extraits de surrénales de veau normal des propriétés frénatrices de l'épithélioma expérimental de la souris blanche. Ces propriétés s'observent surtout : 1° Si l'on choisit pour faire les extraits des glandes aussi fraîches et normales que possible, présentant en conséquence un aspect franchement rouge ; 2° si l'on recherche l'action sur des tumeurs qui, bien qu'en évolution très active, n'ont pas atteint lors du début du traitement antitumoral de trop grandes dimensions.

***

Dans cette dernière expérience, nous avions noté que l'addition à nos extraits d'une quantité égale de glycérine stérilisée renforçait considérablement l'action : alors que les animaux témoins, recevant la même quantité de glycérine, n'en étaient pas influencés.

Ce rôle adjuvant de la glycérine déjà antérieurement constaté avec les extraits des surrénales de lapin, nous a conduit à essayer

d'extraire les substances antitumorales des surrénales de veau par la glycérine.

Ayant éliminé autant que possible les graisses par addition de 20 volumes d'eau et filtration, puis ayant concentré dans le vide, nous avons vu se faire un précipité de coloration brune, puis noire. Ce précipité remis en suspension s'est montré doué de propriétés antitumorales manifestes.

Après plusieurs tâtonnements, nous avons réussi à obtenir ce précipité plus rapidement et d'une manière plus régulière. Par action de perchlorure de fer extrêmement dilué sur nos extraits dégraissés, on obtient un précipité coloré en noir violacé dont les propriétés se rapprochent de celles du précédent obtenu spontanément.

A la suite du traitement nous avons constaté un durcissement manifeste et une transformation fibreuse des tumeurs des souris traitées.

Nous avons obtenu un extrême ralentissement des tumeurs, mais non une résorption, sauf dans un cas où la tumeur a complètement disparu après avoir pris un aspect nécrotique.

L'activité du produit ne tient pas au perchlorure de fer ni à la glycérine, qui ont été injectés aux témoins.

Elle n'appartient pas à l'adrénaline proprement dite dont nous avons vérifié l'absence dans le liquide d'élution, mais vraisemblablement à un complexe protéique dans l'action duquel un dérivé coloré de l'adrénaline pourrait jouer un rôle.

II

Recherches parallèles d'autres auteurs sur le rôle des glandes surrénales

Parallèlement à nos recherches, ont paru de nombreux travaux sur des tentatives d'organothérapie antinéoplasique. Leurs orientations, quoique différentes, comportent néanmoins, semble-t-il, un lien commun.

Essais thérapeutiques expérimentaux ou cliniques basés sur l'emploi d'extraits surrénaux. — Nous croyons avoir été les premiers à attirer l'attention sur l'action des surrénales d'animaux préparés.

Depuis nous, au cours des trois dernières années, d'assez nombreuses publications ont paru sur ce sujet. Elles étudient, soit l'action des extraits des surrénales neutres, soit divers modes d'activation, biologiques ou chimiques, de ces extraits.

Les conclusions ont été variables suivant les auteurs : les uns ont obtenu des résultats positifs, d'autres ne sont arrivés qu'à des résultats négatifs ; les derniers, enfin, ont abouti, tantôt à des succès, tantôt à des insuccès, et se sont efforcés d'élucider les raisons de ces variations, en examinant séparément l'action de divers éléments extraits des glandes surrénales.

a) *Résultats antinéoplasiques positifs après traitement par des extraits surrénaux*

Au cours de 1929, Boris Sokoloff fit plusieurs publications du plus haut intérêt sur ses travaux entrepris à l'Institut de Recherches sur le cancer de l'Université Columbia, aux Etats-Unis.

Cet auteur, étudiant les capsules surrénales d'animaux porteurs de tumeurs, vit que ces glandes réagissaient intensément. Dans une première phase, notait-il, il se produit une suractivité du cortex surrénal, tandis que dans une seconde phase, les glandes « dégénéreraient » et subiraient une « transformation graisseuse » en même temps qu'elles augmenteraient considérablement de volume. Elles perdraient alors toute activité. Il semblait donc que Sokoloff eût observé sur l'animal cancéreux des modifications glandulaires analogues à celles déjà notées par nous chez les lapins préparés par des injections de tumeurs de souris broyées. Dès lors, nous comprenions le pourquoi de nos échecs avec des surrénales d'animaux trop préparés, à corticales hypertrophiées, blanchâtres et graisseuses.

Poursuivant ses travaux, B. Sokoloff fut tout naturellement conduit à rechercher l'action des extraits surrénaux sur le développement des tumeurs expérimentales.

Les surrénales neutres n'ayant rien donné de net, il chercha à les activer chimiquement en leur associant un sel de fer, produit qu'il dénomma « Corferrol ». D'après lui, le fer, combiné avec un extrait de glandes surrénales, régularise le rapport nucléo-plasmatique des tumeurs. Cytologiquement, il se produirait une résorption d'une partie du noyau, et tout le protoplasma cellulaire se remplit de mitochondries dans lesquelles on peut constater la présence du fer. Le fer employé sans extrait de surrénales est sans action.

Pratiquant des injections de « Corferrol » dans les tumeurs mêmes, Sokoloff réussit à en obtenir presque à coup sûr la sclérose, puis la résorption totale.

Nos essais personnels d'association du fer aux extraits surrénaux ne nous ont pas donné, comme on l'a vu, de résultats comparables. N'ayant pas connu la technique exacte de préparation du « Corferrol », nos recherches ne peuvent avoir la valeur d'expériences de contrôle.

Indépendamment de Sokoloff, un autre auteur, J. Flaks, a vu que « la glande surrénale totale, greffée en même temps qu'un sarcome,

« dans les muscles de la cuisse, produit une action caractéristique d'arrêt « sur le développement de la cellule néoplasique ». Sur 52 animaux ainsi greffés, la tumeur ne se développa pas dans 45 cas, et la croissance tumorale fut considérablement retardée dans les 7 derniers cas.

Par contre, la rate, le foie, le thymus, le corps jaune et le testicule n'ont aucune influence sur le développement des néoplasmes.

Signalons encore les récents travaux de Hirsch, dont le point de départ est tout différent. Etudiant le rôle du glutathion dans la croissance cancéreuse, il a vu que des injections de ce produit ralentissent considérablement le développement du néoplasme, mais il a bien spécifié qu'il s'agissait de glutathion « d'origine surrénale » et de « glutathion non purifié ». Ainsi, on est autorisé à se demander si, dans le cas particulier, le produit actif est vraiment le glutathion, puisqu'une purification lui enlève son activité, ou s'il ne s'agit pas d'un autre facteur accompagnant le glutathion, dont le rôle se réduirait à celui de support ou d'activant d'un principe actif agissant à dose extrêmement faible.

Rappelons enfin brièvement les essais cliniques de Coffey et Humber, sur lesquels nous n'avons pu recueillir les précisions indispensables pour juger sainement ces travaux.

b) *Résultats antinéoplasiques négatifs après traitement par des extraits surrénaux*

William H. Woglom, répétant nos expériences au moyen d'extraits de surrénales préparées, n'a pas constaté d'influence inhibitrice. Kanematsu Sugiura, au moyen d'extraits cortico-surrénaux tirés de glandes neutres, n'a pas obtenu d'effet frénateur.

Mêmes échecs de Shigemitsu Itami et Ellice McDonald en employant un extrait particulier, l'« hormone corticale », isolée par Swingle et Pfiffner.

Enfin, N. C. Laclau, après décapsulation chez des rats cancérisés, n'a pas noté de différence dans l'évolution cancéreuse chez les animaux opérés ou leurs témoins.

c) *Résultats antinéoplasiques variables après traitement par des extraits surrénaux*

Hans Auler et W. Rubenow, vérifiant l'action de la cortico-surrénale sur le développement des tumeurs, en ont injecté des extraits à des rats et à des souris greffés, soit avec du sarcome, soit avec du carcinome. Dans un certain nombre de cas, il n'y eut pas de résultat ; par contre, chez un nombre appréciable d'animaux, la tumeur ne s'est développée qu'avec une extrême lenteur, et chez quelques-uns, il survint incontestablement la guérison.

Roffo, étudiant l'action des extraits surrénaux sur la marche du cancer expérimental, a fait des constatations que nous estimons du plus haut intérêt. Mieux que les auteurs précédents, Roffo a montré que la variabilité des résultats paraissait due à la fraction des extraits employée. En effet, depuis longtemps, il a insisté sur le rôle favorisant de certains

lipoïdes et, en particulier, de la cholestérine surrénale, sur la marche des néoplasmes ; enfin, il a dernièrement montré que l'adrénaline possédait, elle aussi, un pouvoir favorisant. Par contre, les protéines seules, extraites de la corticale ou de la médullaire, lui ont donné dans les deux cas des ralentissements considérables du développement des tumeurs, en même temps qu'un pourcentage plus faible de développement des greffes. Ces ralentissements sont considérables, puisqu'ils oscillent entre le tiers et le quart de la croissance des témoins.

Ces constatations s'accordent pleinement avec les nôtres, qui ont souligné l'action nocive de toutes les surrénales du type « gras », ainsi que la localisation du pouvoir actif dans la fraction des albumines les plus acides, ainsi que nous l'avons rappelé plus haut.

III

Recherches parallèles d'autres auteurs sur l'organothérapie anticancéreuse (glandes surrénales exceptées)

a) *Travaux expérimentaux démontrant la fonction antigène du tissu néoplasique*

En 1928, Ishiwara établissait la possibilité d'immuniser un lapin contre son propre sarcome par 10 à 20 injections intra-veineuses de 50 milligrammes d'une suspension de tumeur fraîche de rat, faites tous les deux jours.

Pierre Girard, Edouard Peyre et Hélène Boursans virent dans le laboratoire du Centre anticancéreux de Villejuif, que le tissu cancéreux de greffes provoque une intense élaboration d'anticorps chez un animal d'une autre espèce.

Le sérum de cet animal possède un pouvoir sensibilisateur très élevé, non seulement vis-à-vis de l'antigène extrait du tissu cancéreux, mais aussi, quoique à un moindre degré, vis-à-vis d'antigènes extraits d'autres tissus. Gaetani, préparant des lapins traités par inoculation d'adéno-carcinome de souris, et prélevant chez eux, non plus les surrénales, mais la rate, a observé que les résultats étaient différents suivant que l'on traitait les souris cancéreuses avec des extraits de rate provenant d'animaux neutres ou, au contraire, d'animaux préparés.

Ses conclusions peuvent se résumer ainsi : 1° chez un sujet greffé avec l'adéno-carcinome de souris, le traitement par de la rate de lapin neutre procure un léger abaissement de la courbe de croissance ; 2° cette action est évidente quand le traitement utilise de la rate préparée avec un adéno-carcinome humain ; 3° l'action est plus marquée encore, et va parfois jusqu'à la guérison, lorsque le porteur de la greffe est traité avec de la rate de lapin préparée avec un adéno-carcinome de souris. Personnellement, nous avons également vu, indépendamment de Gaëtani, mais sans le publier, que les extraits de foie et de rate préparés avaient une action, moindre toutefois que celle des surrénales. La rate préparée paraissait plus active que le foie.

P. Mendeleeff, étudiant les substances extraites du sarcome de souris S37, vit que par des méthodes d'extraction différentes, on pouvait obtenir deux groupes de produits, les uns favorisant, les autres inhibiteurs pour la croissance de cette tumeur expérimentale. Recherchant par les mêmes méthodes ces substances dans les tissus de rat normal, l'auteur ne put détecter que des substances favorisantes et aucun produit inhibiteur. Il démontrait ainsi que les substances empêchantes du développement néoplasique appartiennent bien spécifiquement au tissu tumoral.

Ainsi P. Mendeleeff, sans passer par l'intermédiaire d'un organe préparé, révèle dans le tissu néoplasique lui-même l'existence d'une substance qui, injectée à l'animal porteur du même cancer, en ralentit considérablement l'évolution.

b) *Essais cliniques utilisant l'injection d'extraits de tumeur*

Le rôle antigénique des extraits de tumeur a été mis à profit pour tenter de stimuler les réactions de défense propres de l'organisme cancéreux lui-même. C'est la « protéinothérapie spécifique » de Rubens-Duval. L'auteur aurait obtenu des guérisons par la protéinothérapie employée seule. L'efficacité de la méthode serait d'autant plus grande que l'organisme aurait encore gardé la possibilité de renforcer ses réactions générales et locales.

c) *Essais cliniques utilisant l'injection d'extraits d'organes neutres*

J. Maisin, J. Pourbaix et E. Picard, guidés par les travaux et les résultats énoncés plus haut, parmi lesquels ils citent nos recherches, ont essayé diverses organothérapies par voies buccale et surtout sous-cutanée.

Ces auteurs ont vu qu'au moyen d'extraits éthérés de divers organes (rate, thymus, foie, cerveau), injectés par voie sous-cutanée, il est possible d'influencer d'une façon favorable l'évolution des tumeurs malignes chez l'animal et chez l'homme.

Ils déclarent que « sans vouloir allumer des espoirs dans le cœur « de tous les cancéreux incurables, ils peuvent affirmer que par leur « technique organothérapique, on obtient des résultats palliatifs nettement supérieurs à ceux obtenus par n'importe quelle méthode médicale « autre que la chirurgie ou la radiothérapie ».

IV

Réflexions critiques et essai de synthèse

Un premier regard d'ensemble sur les nombreuses publications que nous venons d'analyser fait ressortir leur grande diversité.

Un examen plus attentif conduit à se demander s'il n'existe pas entre elles un lien commun.

Tout d'abord, il convient de répondre à plusieurs questions préalables :

A. Pourquoi les extraits surrénaux sont-ils d'efficacité variable, non seulement d'un auteur à l'autre, mais entre les mains d'un même expérimentateur ?

B. Dans quelle mesure est-il nécessaire de préparer les animaux fournisseurs d'organes ; l'avenir est-il à l'organothérapie provenant de sujets préparés ou de sujets neutres ?

C. Existe-t-il un seul produit actif spécifique, ou bien diverses substances organiques, capables par des mécanismes différents d'aboutir au même résultat ?

a) *Les extraits surrénaux*

La variabilité de leur action nous paraît s'expliquer par de nombreux facteurs et, en premier lieu, par l'état des animaux donneurs de glandes. En effet, comme Maisin le rappelle dans sa communication et comme nous-même y avons insisté, il est indispensable d'utiliser des animaux jeunes et en excellent état. Le mode de préparation des extraits, très variable d'un auteur à l'autre, la grande labilité du produit actif, peuvent expliquer également les différences de résultats.

Quant à l'expérience de Laclau, citée plus haut, où les greffes néoplasiques évoluèrent de façon analogue chez les souris décapsulées ou non, nous croyons qu'elle n'apporte aucun argument crucial contre le rôle des surrénales, car le traumatisme considérable causé par la décapsulation et l'abolition des nombreuses fonctions surrénaliennes créent un trouble humoral intense, aux retentissements multiples et en grande partie inconnus. De plus, il n'est pas prouvé que les capsules surrénales soient les seules glandes qui jouent un rôle antinéoplasique, d'où la possibilité de suppléances. Les nombreux succès signalés avec d'autres organes permettent de formuler cette hypothèse.

Pour notre part, nous considérons comme certaine l'activité des extraits surrénaux et, depuis un an, nous nous employons à déterminer les causes d'erreur responsables des incertitudes dans les résultats.

Nous avons récemment pu observer, en partant de glandes neutres, des résultats analogues à ceux jadis obtenus avec des surrénales préparées.

Quel est le mécanisme de cette action ? Il semble bien qu'elle ne porte que sur le terrain et nullement, sinon très faiblement, sur la cellule néoplasique elle-même. En effet, ayant reporté sur souris neutre un fragment de tumeur stabilisée par nos extraits, nous l'avons vu se développer avec la même rapidité qu'une greffe de tumeur normale.

On ne peut qu'émettre des hypothèses sur la cause de cette inhibition. Peut-être se rattache-t-elle à l'hormone décrite par J. Stefl et par Goldzieher, laquelle, sécrétée par les capsules surrénales, « serait capable d'abaisser le taux des lipoïdes du « sang comme l'insuline pour le sucre ».

b) *Rôle de la technique de préparation des animaux dans l'organothérapie antinéoplasique*

Nos expériences avec les surrénales, celles de Gaëtani avec la rate, plaident pour accorder une plus grande activité aux organes dont les porteurs ont été préalablement soumis à des injections de tumeurs broyées. Les travaux de Girard, Peyre et Boursans, cités plus haut et mettant en évidence la fonction antigène du tissu néoplasique, viennent encore à l'appui de cette manière de voir.

Néanmoins, il apparaît bien que cette activation spécifique ne soit pas indispensable et que certains extraits de tissus neutres soient doués d'une réelle action antitumorale, qui peut être d'ailleurs renforcée, ainsi que l'a montré Sokoloff, par un moyen chimique, tel que l'adjonction de sels de fer.

c) *Le pouvoir antinéoplasique est-il spécifique* ?

Certains faits conduisent à admettre cette spécificité : ainsi, l'augmentation d'activité conférée par la préparation des animaux aux surrénales dans nos expériences, à la rate dans les expériences de Gaëtani, la preuve évidente de la fonction antigène des néoplasmes d'après les travaux de Girard, Peyre et

Boursans ; et enfin, la nécessité d'employer des extraits spécifiques, comme dans les expériences de P. Mendeleeff sur le rat et dans les tentatives de Rubens-Duval de « protéinothérapie spécifique » chez l'homme.

Mais il convient de ne pas oublier qu'on a pu obtenir des résultats intéressants avec des extraits neutres d'organes très divers : surrénales, rate, thymus, cerveau.

En dernière analyse, le mécanisme biologique intime antitumoral pourrait se rattacher aux constatations de Vlès et de de Coulon qui influencèrent le développement des tumeurs expérimentales (sarcome et épithélioma) en injectant des substances très diverses, organiques ou non (par exemple : essence de térébenthine, poudres d'or, d'émeri, de fer, cultures de microbes pathogènes, etc.), et qui ont toujours vu cette action intimement liée au déplacement du point iso-électrique des néoplasmes.

RÉSUMÉ

On peut considérer comme acquis les points suivants :

1º Les extraits de divers organes d'animaux jeunes et bien portants ont un pouvoir antinéoplasique certain, quoique plus ou moins accusé ;

2º Le tissu cancéreux possède une fonction antigène manifeste susceptible d'accroître le pouvoir antinéoplasique préexistant dans un organisme et d'augmenter la défense antitumorale chez les sujets cancéreux encore capables de réactions organiques suffisantes ;

3º Il semble qu'on puisse agir sur la cellule cancéreuse par l'intermédiaire du terrain modifié suivant un mécanisme unique déclanché par des causes multiples, spécifiques ou non, parmi lesquelles il est du plus haut intérêt de réaliser une sélection expérimentale, afin d'utiliser les plus efficaces.

On pourra, croyons-nous, donner bientôt droit de cité à l'organothérapie antinéoplasique dans le traitement du cancer. Nous sommes heureux d'avoir précocement contribué par nos recherches à attirer l'attention sur cette voie nouvelle, que nous continuons à poursuivre.

Études sur les Cancers parasitaires

Essais expérimentaux sur le rôle possible d'un parasitisme de transit dans l'étiologie des cancers de l'homme et en particulier des cancers du tube digestif.

(In Soc. Nat. de Méd. et des Sc. Méd., 16 Juin 1926; *Bulletin de l'Assoc. française pour l'étude du cancer*, Novembre 1927 ; *Académie de Médecine*, 14 Juin 1927 ; *Société Médic. des Hôp. de Lyon*, 6 Mars 1928.)

D'après notre hypothèse de travail, nous avons recherché si on pourrait détecter par ingestion chez la souris blanche des éléments cancérigènes dans les matières fécales émises par des sujets humains porteurs de cancers diversement localisés du tube digestif.

Nous avons poursuivi ces expériences pendant un an et demi, et elles ont abouti aux résultats suivants : nous avons réalisé deux séries d'expériences successives ; dans la première, les souris blanches étaient séparées par lots ; chacun d'eux habitait une cage commune. Ces cages étaient placées dans une pièce particulière du chenil, et la nourriture (pain, carottes, son, etc...) à laquelle on ajoutait quelques gouttes d'une suspension dans l'eau de selles de cancéreux, n'était pas stérilisée au préalable. Nos résultats ont trait surtout à ce groupe d'animaux.

Dans la seconde série, chaque souris avait une cage métallique individuelle facilement stérilisable, une mangeoire particulière, une nourriture stérilisée à l'autoclave avec adjonction de jus de citron pour éviter l'avitaminose. Les cages étaient isolées sur un rayonnage lavable placé au milieu d'une vaste pièce et protégé contre les incursions d'autres animaux, du fait de l'immersion de leurs supports dans des récipients pleins d'eau.

Des lots correspondant en nombre de souris témoins étaient entretenus dans des conditions de lieu et de nourriture identiques, avec souillure par les fécès de sujets non cancéreux.

Dans ces conditions, nous avons observé chez plusieurs souris ayant ingéré les fécès de cancéreux, des néoformations du tractus digestif : adénome pylorique, papillome de la région cardiaque de l'estomac, et même, dans notre dernière série, coexistence d'un papillome gastrique et d'une tumeur à type épithélial de la région de la mamelle.

Soulignons qu'aucun animal témoin recevant la même nourriture de chenil à l'exclusion des fécès de cancéreux, n'a présenté d'altérations du tube digestif.

Nos essais d'ingestion cancérigène ont provoqué en somme l'apparition de néoformations dans 7 cas sur 36 animaux.

Mais l'examen macroscopique et histologique des lésions nous a conduit à d'autres constatations intéressantes permettant d'établir pour plusieurs d'entre elles une origine parasitaire.

Ainsi, un adénome pylorique s'était développé au niveau d'un *cysticercus fasciolaris* enkysté dans le péritoine, et le papillome de la région du cardia montrait sur ses coupes histologiques un *parasite analogue au spiroptère de Fibiger.*

Les relations du parasitisme et de la néoformation sont ici indiscutables, avec cette particularité remarquable que nous avons relevé chez la souris deux parasites différents, le spiroptère passant de la blatte à la souris, et le cysticercus fasciolaris allant du chat à la souris.

Tels sont les faits positifs indiscutables. Ici commencent leur interprétation et les hypothèses.

Nous nous demandons si le tube digestif de l'homme n'avait pas été interposé sur le trajet de ces deux cycles parasitaires, si ces parasites faisant un transit accidentel chez l'homme, n'ont pas été mis en évidence, comme *révélés* par l'organisme de la souris, cette dernière présentant une sensibilité toute particulière à un parasitisme « spécifique pour elle ».

Nous avons trouvé à étayer cette hypothèse dans l'article de M. Joyeux paru dans le Paris Médical. Nous devons souvent, y est-il dit, être infestés par des helminthes qui s'égarent dans



— Coupe histologique d'une végétation papillomateuse de la région du cardia d'un estomac de souris blanche nourrie avec addition de fèces de sujets cancéreux. Parasite analogue au Gongylonema de Fibiger, visible au centre de la préparation. P : parasite



— Même lésion à un grossissement plus fort. P : parasite.

notre organisme, sans y achever leur développement. Et à ce sujet, il se demandait si de tels parasites n'y provoquaient pas des processus cancéreux. Mais ce n'était qu'une hypothèse.

Si l'on pouvait d'une manière précise, établir que les fécès de sujets cancéreux transportent par simple transit des parasites accidentels, beaucoup plus souvent que les fécès de sujets sains, ce serait déjà chose intéressante, du simple point de vue parasitologique, *la souris blanche « révélant » les parasites spécifiques pour elle, à la façon du cobaye révélant par l'inoculation un petit nombre de bacilles de Koch.*

Aller plus loin et vouloir établir une relation de cause à effet certaine entre ce transit accidentel et le cancer est un pas encore difficile à franchir.

C'est ici que les communications de M. Borrel apparaissent particulièrement intéressantes et singulièrement confirmatives de nos idées en indiquant que les filaires décélées dans les tumeurs débutantes étaient seulement de passage dans les tissus de la souris, et que la recherche aurait probablement été négative, si la souris cancéreuse avait été sacrifiée deux ou trois jours plus tard.

Il est possible que cette notion du parasitisme cancérigène *de passage* éclaircisse certains points tout au moins de la question si obscure du développement des néoplasmes.

Peut-être des injections d'extraits parasitaires dans les tuniques du tube digestif reproduiraient-elles ces néoformations.

Études sur la Tuberculose expérimentale

I

Tentatives d'augmentation de la résistance du cobaye traité par des extraits de poumon à l'égard de l'infection par des bacilles tuberculeux normaux ou macérés dans ces extraits.

(*In Soc. de Biol. de Lyon*, 20 Février 1928.)

Partant de l'action lipodiérétique du poumon bien étudiée par Roger et Binet, nous avons tenté de rendre le terrain organique du cobaye, si favorable à l'infection tuberculeuse, impropre au développement du bacille de Koch *en injectant au préalable à l'animal des extraits pulmonaires, avec ou sans adjonction de tapioca, puis en inoculant aux animaux ainsi préparés des bacilles ayant macéré dans ces mêmes extraits.*

Nous espérions ainsi :

1° Modifier les bacilles en les faisant macérer dans l'extrait de suc pulmonaire, ce dernier pouvant attaquer la capsule cireuse par lipodiérèse ;

2° Provoquer chez le cobaye, par injection préalable de suc pulmonaire, la formation d'anticorps : ainsi, pensions-nous, lors d'une réinjection de suc pulmonaire, avec adjonction de bacilles, les anticorps pourraient agir, non seulement contre l'extrait d'organe, mais en même temps contre les bacilles imprégnés de cet extrait et peut-être modifiés par lui.

L'emploi de suc pulmonaire d'espèce très différente (oiseau) pouvait faciliter le résultat de cette tentative.

Pour vérifier cette hypothèse, de nombreux lots d'animaux ont été réunis, afin de réaliser toutes les combinaisons expérimentales possibles des trois facteurs : préparation des animaux

ou non, injection de bacilles macérés ou non dans les extraits de poumons, adjonction ou non de tapioca pour préparer les animaux.

L'expérience aboutit aux conclusions suivantes : l'extrait de poumon n'atténue pas le bacille tuberculeux virulent ; la préparation des cobayes par injection antérieure de suc pulmonaire n'augmente pas la résistance des animaux vis-à-vis des bacilles n'ayant pas macéré dans le suc pulmonaire.

Par contre, les cobayes préparés par injection de suc pulmonaire sont légèrement plus résistants vis-à-vis des bacilles de Koch, mais à condition que ces derniers aient préalablement macéré au contact de l'extrait de poumon.

Et cette atténuation devient très nette si l'on a injecté du tapioca en même temps que les injections préparantes d'extrait de poumon.

Nous avons par ailleurs vérifié que le tapioca à lui seul est incapable d'éveiller cette résistance.

En somme, *tout se passe comme si l'organisme du cobaye, devenu très fortement « anti-poumon » par la préparation, réagissait ultérieurement en attaquant non seulement les extraits pulmonaires réinjectés, mais en même temps, latéralement en quelque sorte, les bacilles virulents ayant séjourné dans ces extraits.*

Pendant que nos recherches étaient en cours, ont paru les intéressantes expériences d'Auclair sur la vaccination anti-tuberculeuse au moyen de bacilles de virulence atténuée par macération dans des extraits de pancréas de poule.

Mais, tandis que les extraits pancréatiques d'Auclair agissent *directement* sur le bacille, nos extraits pulmonaires n'atténuaient pas ce dernier ; ils le sensibilisaient simplement par imprégnation vis-à-vis d'un terrain humoral renforcé précisément contre cette imprégnation.

C'est là un mode indirect de renforcement du terrain.

II

Cuti-réaction aux filtrats tuberculeux dans diverses formes de la tuberculose humaine de l'adulte.

(In Soc. de Biol. de Lyon, 19 Novembre 1928.)

Dans ce travail, nous avons recherché comparativement, sur 70 malades tuberculeux adultes, les réactions à la tuberculine et aux filtrats tuberculeux appliqués à la face externe du bras par scarifications cutanées. Chaque malade était éprouvé : 1° avec la tuberculine diluée au quart ; 2° avec un filtrat non chauffé de culture sur pomme de terre de tuberculose humaine B, nous fournissant aisément des éléments filtrables ; 3° avec le même filtrat chauffé pendant 20 minutes à 120° ; 4° pour certains des patients avec un filtrat de culture humaine liquide homogène (souche de S. Arloing). Le filtrat chauffé à 120° devait, selon nous, être privé d'éléments filtrables actifs, sans que la tuberculine qu'il pouvait contenir fût détruite par cette température.

Nos observations se groupent en six séries d'après la gravité de l'infection bacillaire et de son évolution. Dans toutes ces séries, la tuberculine a donné des cuti-réactions positives, le filtrat chauffé des cuti-réactions négatives, le filtrat non chauffé des réactions tantôt positives, tantôt négatives ; de même, le filtrat de culture homogène. Au point de vue de leur aspect et de leur évolution, les cuti-réactions positives au filtrat ont différé grandement de celles à la tuberculine. Elles furent toujours moins intenses, la réaction se limitant aux traits de scarification en fournissant une légère papule. Dans les cas intenses, la rougeur débordait franchement la scarification, s'accompagnant d'une formation nettement papuleuse. La cuti-réaction au filtrat est accélérée dans son apparition sur celle à la tuberculine : elle est nette dès le premier jour, dure moins longtemps, disparaissant après 24 heures dans les cas légers, après trois à quatre jours dans les cas moyens ou plus intenses.

Si maintenant nous envisageons quel est le caractère des

réactions dans les divers groupes de malades, nous voyons qu'il existe des différences très marquées en relation avec la gravité de la maladie.

Il existe un rapport inverse entre la gravité de l'évolution tuberculeuse avec déchéance de l'état général et l'intensité de la cuti-réaction au filtrat. A un processus bacillaire atténué correspond une cuti-réaction au filtrat forte, à l'infection tuberculeuse grave une filtro-réaction cutanée négative. Dans la présente série d'observations portant sur des malades adultes, la cuti-réaction positive au filtrat nous paraît dépourvue de toute valeur spécifique quant au rôle possible joué par le virus tuberculeux filtrable dans la genèse des cas cliniques considérés. Par contre, la filtro-cuti-réaction semble comporter une signification pronostique réelle. *L'atténuation, puis la disparition de la cuti-réaction au filtrat sont en effet beaucoup plus précoces et plus marquées que la diminution et la suppression de la cuti-réaction tuberculinique* chez les tuberculeux dont l'évolution s'aggrave.

III

Modifications histologiques des ganglions lymphatiques du cobaye inoculé avec des éléments tuberculeux filtrables.

(In Soc. de Biol. de Lyon, 18 Mars 1929.)

Nous avons prélevé sur ces cobayes les ganglions trachéo-bronchiques qui furent fixés par le liquide de Bouin et colorés par l'hématéine-éosine-safran.

Leur étude ne permit pas de constater un bouleversement aussi complet que celui observé dans les ganglions obtenus et examinés par M. Martinolli. Cependant, il est certain que ces ganglions présentent un type histologique absolument différent du ganglion tuberculeux habituel. En effet, ils sont tous en hyperplasie lymphoïde, mais sans foyers de caséification, ni cellules épithélioïdes. Le réticulum est nettement épaissi. Les voies lymphatiques sont fréquemment comblées par des bourgeons vasculo-conjonctifs réalisant une véritable endolymphite.

Les cellules endothéliales du réticulum jouent un rôle certain dans ces édifications qui paraissent être l'amorce d'un processus de sclérose. L'intensité de cette hyperplasie lymphoïde avec épaississement de la trame, sans aucune lésion histologique caractéristique de la tuberculose, est tout à fait remarquable. Cette hyperplasie, avec organisation des sinus caverneux, ne présente aucun bariolage cellulaire, ni aucune cellule du type de Sternberg. Elle ne permettrait donc pas de faire, d'après nos examens et à elle seule, un rapprochement avec l'adénie éosinophilique prurigène.

Mais, quand on compare nos coupes aux préparations très démonstratives que nous a communiquées notre collègue italien, M. Martinolli, on a l'impression que nos préparations offrent des altérations qui sont peut-être le premier stade de celles que présentent les ganglions étudiés par les expérimentateurs de Pérouse, MM. Martinolli et Silvestrini. *Il est donc probable que le virus filtrable est capable de provoquer, en raison de sa virulence variable, des lésions ganglionnaires différentes suivant les cas. Elles ont néanmoins des caractères communs qui sont l'absence de caséification et de lésions spécifiques de la bacillose d'une part et, d'autre part, la prolifération des cellules du réticulum et de la trame conjonctive.*

Il devient donc intéressant d'examiner systématiquement les ganglions soumis à l'action du virus filtrable et de mettre en parallèle l'activité pathogène du filtrat et le bouleversement histologique qu'il produit. Une étude de ce genre permettrait peut-être d'étayer une meilleure connaissance du mode d'agression des différentes souches de virus tuberculeux filtrables.

IV

Essai de traitement de la tuberculose expérimentale du cobaye par l'association radiothérapie-ergostérine irradiée.

(In Soc. de Biol. de Lyon, 14 Décembre 1931.)

Devant les résultats récemment obtenus avec l'ergostérine irradiée dans la calcification des lésions de la tuberculose expérimentale, nous nous sommes demandé si on ne pourrait pas modifier, et peut-être renforcer les effets de cette thérapeutique en lui associant la radiothérapie.

Il résulta de cette expérience que *l'action nocive de la radiothérapie seule, déjà étudiée par d'autres auteurs, n'est pas modifiée par l'adjonction d'ergostérine irradiée.*

Ceci parait déconseiller les tentatives cliniques qui pourraient sembler logiques, d'associer sur des foyers tuberculeux l'action désinfiltrante de la radiothérapie et les effets calcifiants de l'ergostérine irradiée.

Il est vrai que nous nous sommes placé dans des conditions différentes de la clinique, ayant injecté des doses importantes de bacilles à des animaux extrêmement sensibles, et ces derniers ayant subi des irradiations non pas localisées, mais généralisées à toute la surface des téguments.

Études sur une technique nouvelle de Sérothérapie antityphique

Pouvoir antigénique, chez le lapin, des lysats de bacilles d'Eberth obtenus avec un bactériophage approprié.

(*In Soc. de Biol. de Lyon*, 19 Juillet 1930.)

Emploi d'un bactériophage pour l'obtention d'un sérum antityphique.

(*In Soc. de Biol. Paris*, 30 Mai 1931 ; *Thèse de Nabonne, Lyon*, 1931.)

Au cours des études ayant abouti à la préparation de sérums dirigés contre l'infection typhique expérimentale ou clinique, les auteurs ont déjà utilisé l'ensemble des toxines produites par le Bacille d'Eberth dans ses cultures ou extraites par diverses manœuvres du protoplasma bactérien.

En relation avec ces multiples tentatives, nous avons essayé des *essais d'immunisation du Lapin contre l'infection éberthienne expérimentale à l'aide d'injections de lysats de Bacilles typhiques obtenus avec un Bactériophage.*

Afin de donner à notre souche de Bactériophage antityphique des aliments appropriés, nous l'avons fait agir sur des cultures sur gélose ordinaire de Bacille d'Eberth, âgées de 24 heures, râclées et mises en suspension dans du sérum physiologique. On obtenait, en 6 heures, une lyse complète de cette souche bacillaire pathogène isolée récemment des selles d'un typhique. Avec ce Bactériophage actif, nous ensemencions une suspension de

culture solide de Bacille typhique de 24 heures dans 50 c. c. de bouillon ordinaire. Après lyse faite à 24° - 25° dans un milieu de $pH=7,6$, le liquide était filtré sur bougie L3, puis chauffé 24 heures à 62° afin de détruire le Bactériophage et d'éviter ainsi, lors des inoculations aux Lapins, les effets perturbateurs de l'introduction de l'ultravirus à côté de l'effet des injections des lysats que nous recherchions.

Le lysat fut inoculé au Lapin, lors de nos diverses expériences, dans la veine marginale de l'oreille, tous les deux jours à la dose de 1 c. c., puis de 1,5 c. c., enfin de 2 c. c., à cinq ou huit reprises suivant les animaux. Huit jours après la dernière injection, saignée et essai du pouvoir agglutinant du sérum non inactivé. Nous avons toujours constaté le développement du pouvoir agglutinant à des taux variant de 1 p. 3.000 à 1 p. 10.000, en corrélation avec le nombre des injections et la quantité de lysat injectée. L'acquisition de ce pouvoir agglutinant n'était que temporaire, car une nouvelle saignée, faite de 21 à 30 jours après la cessation des injections de lysat, se montrait non agglutinante.

Des Lapins témoins, inoculés dans le sang avec le bouillon filtré, puis chauffé à 62°, de cultures typhiques de 24 heures, au même rythme et aux mêmes doses que les sujets immunisés avec la culture bactériophagée, n'ont jamais acquis de pouvoir agglutinant.

Le lysat par bactériophagie d'une culture de Bacilles d'Eberth possède donc une action antigénique chez le Lapin et fait apparaître dans son sérum un pouvoir agglutinant notable, quoique temporaire.

Nous basant sur ces résultats, nous avons cherché quelle est *l'action du sérum de lapins ainsi préparés contre l'infection typhique expérimentale du cobaye*, à la fois du point de vue préventif et curatif.

Nous avons pu nous rendre compte que l'on pouvait ainsi obtenir un sérum efficace.

Ce sérum semble en outre avoir une valeur antiendotoxique, empêchant l'atteinte hépatique au cours de la septicémie éberthienne.

Aussi peut-on espérer que l'association d'un tel sérum à un sérum antiexotoxique permettrait d'améliorer les résultats de la sérothérapie antityphique.

Nous avons été heureux récemment de voir confirmer la valeur antigène des lysats bactériens par Legroux (1). Ce dernier auteur a montré l'intérêt d'adapter à ces lysats la méthode de Ramon des atténuations de la toxicité par le formol.

Nous nous proposons de faire notre profit de cette suggestion dans les travaux que nous poursuivrons à ce sujet.

---

(1) René Legroux. Nouvelle Méthode de vaccination par les Anabactéries. *Presse Médicale*, 21 Janvier 1933.

Travaux sur les relations existant entre les réinjections intra-crâniennes de toxine diphtérique, l'anaphylaxie et la pathogénie du mal comitial.

Blocage et choc anaphylactique à la toxine diphtérique chez le cobaye.

(C. R. Soc. de Biol. de Lyon, 20 Octobre 1930.

Contractions tardives après injection intra-crânienne de toxine diphtérique chez des cobayes sensibilisés à cette toxine, relation possible avec la pathogénie de l'épilepsie.

(C. R. Soc. de Biol. de Lyon, 20 Octobre 1930.

Manifestations épileptoïdes à la suite d'injections sous-dure-mériennes de toxine diphtérique chez le cobaye sensibilisé. Phénomènes de rappel provoqués par l'intra-dermo-réaction.

C. R. Soc. de Biol. Paris, 22 Novembre 1930. *Thèse de Paul Durand, Lyon* 1930.)

Connaissant l'action inhibitrice du blocage sur le système réticulo-endothélial et sur les phénomènes d'immunité qui en dépendent, nous nous sommes demandé si, le blocage une fois réalisé, une injection de toxine ne pourrait pas sensibiliser le système nerveux sans produire d'antitoxines. Dans ces condi-

tions, la sensibilisation pourrait persister plus profonde, parce que non effacée par l'antitoxine, et une réinoculation intra-crânienne aurait la possibilité de déclencher, chez les animaux bloqués, des manifestations d'ordre anaphylactique beaucoup plus accentuées que chez les témoins.

Pour vérifier cette hypothèse, des Cobayes furent bloqués par injection intra-péritonéale d'encre de Chine : 1 c. c. dilué avec autant de sérum physiologique. Quarante jours après, nous les avons sensibilisés en leur injectant suivant les lots 1/5, 1/8, 1/10, 1/15, 1/20 de dose toxique de toxine diphtérique par voie sous-cutanée. Un nombre égal de Cobayes non bloqués furent sensibilisés à titre de témoins. Six semaines plus tard, tous ces cobayes furent *réinjectés par voie endo-crânienne* avec une dose de toxine diphtérique égale au quart de la dose mortelle.

A la suite de cette réinjection, apparurent des manifestations anaphylactiques curables qui nous permirent de conclure *qu'il existe une sensibilisation aux réinjections de toxine diphtérique par voie intra-crânienne*, et que *cette sensibilisation est indépendante du blocage du système réticulo-endothélial.* En outre, nos cobayes ainsi réinjectés présentèrent des *troubles moteurs extrêmement curieux huit jours plus tard* : et ces phénomènes tardifs sont beaucoup plus intéressants que les symptômes immédiats relevant de l'anaphylaxie.

Pendant 8 jours, les cobayes ne présentèrent aucun trouble, puis trois d'entre eux (deux bloqués et un non bloqué) eurent brusquement des crises épileptiformes subintrantes et succombèrent en 24 heures sans vaso-dilatation viscérale, ni hémorragie surrénale à l'autopsie. Au 10e jour, deux nouveaux cobayes moururent après trente-six heures de convulsions. Enfin, au 12e jour, deux autres cobayes furent atteints de crises convulsives durant deux jours, puis succombèrent le 14e jour après la réinjection. A cette date, un huitième cobaye fut atteint pendant toute la journée de secousses cloniques dans la patte postérieure droite ; ces troubles guérirent le lendemain, quinzième jour après la réinjection. Les deux cobayes survivants n'eurent jamais aucun trouble. On remarque combien furent curieux et particuliers les symptômes présentés par les cobayes qui périrent au nombre de

7 sur 10. Tantôt il s'agissait de spasmes toniques d'allure tétanique, tantôt de secousses cloniques épileptoïdes entrecoupées de temps à autre de grandes crises convulsives, l'animal roulant sur le sol, restant quelques instants les quatre pattes raidies, puis animées de mouvements spasmodiques désordonnés. Ces crises parurent être moins intenses et aboutirent plus lentement à la mort à mesure que l'on s'éloignait du jour de la réinoculation. Notons, enfin, le cas du cobaye qui survécut, bien qu'il eût présenté, pendant tout le quatorzième jour après la réinoculation, de grandes secousses myocloniques dans une patte postérieure, ce qui ne l'empêchait d'ailleurs nullement de prendre sa nourriture et n'altérait en rien sa vivacité.

Au bout de 24 heures il paraissait guéri. Mais de nouveaux accidents survinrent chez lui à l'occasion d'une intradermo-réaction pratiquée 15 jours plus tard, soit un mois après le déchaînement sous-dure-mérien, avec 1/10e de c. c. de toxine diphtérique diluée, représentant 1/60e de dose mortelle. Dès le lendemain de l'injection intradermique, on remarqua au niveau du point de piqûre un début de nécrose qui s'accentua rapidement les jours suivants. Le quatrième jour, on fut surpris de constater une paralysie du train postérieur ; l'examen montra qu'il ne s'agissait pas d'une simple paraplégie, mais que des contractions toniques et cloniques survenaient sur ce fond déficitaire. Quand on observait longuement le cobaye, on voyait se dérouler successivement chez lui une phase de contracture tonique durant quelques secondes, puis des secousses cloniques pendant une ou deux minutes, et enfin un état de relâchement musculaire de durée variable, mais ne dépassant pas deux minutes. Pendant cette dernière période, l'allure de l'animal ne différait en rien de celle des paralysies diphtériques classiques, mais, dès la minute suivante, un nouvel épisode tonique-clonique se reproduisait. Ce cobaye mourut en 24 heures avec de l'incontinence sphinctérienne et une ulcération nécrotique de plus en plus profonde au niveau du point d'injection.

Une semblable intradermo-réaction fut pratiquée chez des cobayes témoins répartis en plusieurs lots : tout d'abord les deux survivants de l'expérience initiale qui n'avaient présenté aucun

trouble nerveux, puis trois cobayes ayant reçu une injection de toxine diphtérique sous-dure-mérienne sans sensibilisation antérieure, enfin deux cobayes neutres. Aucun ne présenta de phénomène morbide.

Il nous restait à faire une expérience de contrôle en injectant par voie intra-crânienne la même toxine à dose identique à des cobayes neutres non antérieurement sensibilisés. Cette expérience n'a provoqué aucun trouble chez le lot des dix cobayes injectés, revenus à leur état normal un mois après l'injection.

Nos recherches bibliographiques ne nous ont permis de trouver, parmi les expériences analogues aux nôtres, que le travail de Cruveilhier (1*) et Ménard (2*) qui, en 1911, obtinrent des convulsions après injections d'endotoxine diphtérique (diphtérocaséine d'Auclair) ; mais ces convulsions surviennent plus précocement que les nôtres, se voient après une seule injection et non après une réinjection, et enfin, il s'agit là de faits très différents de ceux observés avec la toxine diphtérique habituelle, ainsi que le soulignaient Cruveilhier et Ménard.

Nous croyons donc pouvoir ainsi conclure. *Des cobayes sensibilisés par une injection sous-cutanée non mortelle de toxine diphtérique, et réinjectés avec cette même toxine* 45 *jours après par voie intra-crânienne et à très faibles doses, sont susceptibles de présenter entre le* 8e *et le* 14e *jour des accidents convulsifs tétanoïdes et épileptiformes* mortels au bout de 24 à 48 heures ou pouvant guérir dans les formes tardives et légères. Le blocage par encre de Chine, pratiqué 40 jours avant la première injection de toxine ne semble pas avoir d'action nette sur lesdits accidents.

En outre, nous avons pu observer le cas très curieux d'un *cobaye atteint de crises jacksoniennes curables après réinjection sous-dure-mérienne de toxine diphtérique et présentant quinze jours plus tard une récidive mortelle à l'occasion d'une simple intradermo-réaction faite avec la même toxine.* Il semble qu'on puisse voir ici un *phénomène de rappel agissant sur le névraxe sensibilisé*, pou-

---

1*) Cruveilhier. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1909, t. 1, p. 1029.

(2*) Ménard. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1911, p. 450.

vant avec une certaine vraisemblance offrir d'étroites relations avec le mécanisme des crises comitiales.

Dans l'ensemble, la constatation de ces faits nous paraît très intéressante. Elle est susceptible d'éclairer la pathogénie de l'épilepsie, car on peut, en effet, *concevoir en pathologie humaine comme cause provocatrice de ce syndrome l'action de semblables atteintes toxiques sur un cerveau antérieurement sensibilisé.*

Travaux Biologiques Divers

Tentative d'homo-greffe du pancréas dans le foie de chiens dépancréatés.

(In Société des Sciences Vétérinaires de Lyon, 5 Mars 1933.)

Nous possédons contre le diabète grave, rapidement mortel il y a seulement une douzaine d'années, un moyen thérapeutique puissant : l'insuline, mais l'emploi prolongé de ce médicament qui doit être administré quotidiennement et par voie parentérale n'est pas sans inconvénient et, si, une greffe pancréatique pouvait être réalisée, elle rendrait les plus grands services.

Dans ce but, nous avons cherché à pratiquer des homo-greffes de pancréas en les plaçant dans le foie : nous pensions en effet que les greffons trouveraient là un milieu nutritif qui leur serait particulièrement bien adapté. Le foie et le pancréas sont des organes étroitement associés du point de vue embryologique, tous deux étant formés de bourgeons provenant de régions voisines du tube intestinal. Du point de vue physiologique, la bile active le suc pancréatique. Du point de vue anatomique le foie et le pancréas sont réunis en une seule glande chez les invertébrés.

Les essais portèrent sur 12 chiens. On pratiqua chez eux dans la même séance opératoire (anesthésie au chloralose) la pancréatectomie totale et la mise en place dans le foie d'un greffon pancréatique constitué par un lambeau de pancréas non modifié. La brèche hépatique pratiquée avec une pince mousse et immédiatement obturée par la greffe, n'a jamais donné lieu à des hémorragies.

Sur les 12 animaux, 10 succombèrent le lendemain ou le surlendemain ; 2 *survécurent, l'un* 15 *jours, l'autre* 45 *jours et il est à noter que durant leur survie ces deux chiens ne présentèrent aucune*

glycosurie, alors que les chiens auparavant pancréatectomisés par l'un de nous avec la même technique, avaient tous eu une glycosurie massive. Ces résultats nous paraissent donc intéressants ; cependant la très forte mortalité opératoire (très supérieure à celle que nous avions lors de pancréatectomies simples) nous paraît due à deux facteurs que nous nous proposons de modifier dans nos expériences ultérieures : tout d'abord la nécessité de suivre l'animal soigneusement du point de vue de sa glycémie et de lui administrer la thérapeutique voulue (injections glucosées et insuline) afin de lui faire franchir la phase critique des suites opératoires immédiates.

En second lieu nous avons observé, à l'autopsie des animaux, qu'il s'était produit au contact de la greffe contre la plaie hépatique, un processus de digestion tissulaire vraisemblablement dû à l'action de la trypsine. Aussi nous proposons-nous d'employer dorénavant une autre méthode : il serait préférable, croyons-nous, d'adopter un greffon provenant d'un pancréas purement endocrin, devenu tel deux mois après ligature de ses canaux excréteurs. Nous espérons grâce à ces modifications de technique pouvoir apporter prochainement des résultats confirmatifs.

Modifications globulaires sanguines provoquées, chez le lapin, par l'injection de tissu pancréatique broyé.

(In Soc. de Biologie de Lyon, 18 Novembre 1929.)

Cet essai expérimental a été motivé par l'observation d'un cas d'anémie pernicieuse coïncidant avec une sclérose des voies excrétrices du pancréas, où fut formulée l'hypothèse d'une « apancréatie externe » (1), ainsi que par le travail de Léon Binet, Pierre Brocq et Ungar sur le syndrome humoral de la pancréatite hémorragique (2).

(1*) J. Barbier et A. Josserand. *Lyon médical*, 24 Janvier 1926.
(2*) Léon Binet, Pierre Brocq et Ungar. *Presse méd.*, 29 Juin 1929.

Ces derniers auteurs notaient qu'au cours de la pancréatite hémorragique expérimentale, il se produit une polyglobulie nette le lendemain de l'opération (en rapport, sans doute, disent-ils, avec la réduction de la masse sanguine due à une ingestion insuffisante d'eau, et, dans certains cas, à des vomissements répétés) ; puis, les jours suivants, à la polyglobulie succédait une anémie accentuée. Ils signalaient, en outre, le travail clinique de Bringmann relevant, dans les suites opératoires de trois pancréatites aigües, une anémie grave.

Voici le résumé de nos recherches : ayant prélevé par fistule du suc pancréatique de chien, nous avons dilué 5 gouttes de ce liquide dans 20 c. c. de sang de chien ; après 24 heures, à la température du laboratoire (20° environ), nous avons constaté une hémolyse nette teintant le sérum par rapport au tube de sang témoin.

Nous avons ensuite pratiqué, chez le lapin, des injections de pancréas d'un autre lapin : la glande finement broyée était mélangée à 10 c. c. de sérum physiologique, puis, après centrifugation de 2 minutes, le liquide surmontant le culot était prélevé, additionné de 2 gouttes de bile prise dans la vésicule de l'animal sacrifié. Ce mélange était ensuite injecté au lapin dans les muscles de la racine d'une patte postérieure.

Les numérations globulaires nous donnèrent le résultat suivant : 9 juillet 1929 (jour de l'injection) : globules rouges : 5.400.000 ; valeur globulaire : 80 p. 100 ; 11 juillet 1929 : globules rouges : 5.850.000 ; valeur globulaire : 95 p. 100. On fait, ce jour-là, une nouvelle injection de pancréas broyé dans les mêmes conditions que précédemment : 17 juillet 1929 : globules rouges : 3.348.000 ; valeur globulaire : 70 p. 100 ; 25 juillet 1929 : globules rouges : 3.906.000 ; valeur globulaire : 30 p. 100.

Il semblait donc que les injections déclenchaient une polyglobulie réactionnelle avec anémie consécutive, suivie d'une lente remontée du taux globulaire. Mais la température ambiante, extrêmement élevée à cette période de l'été, nous fit craindre, de ce fait, des causes d'erreur. Aussi avons-nous réalisé, en octobre une deuxième expérience calquée sur la première, sur un autre lapin. Elle nous a donné le résultat suivant : 8 octobre 1929

(jour de l'injection) : globules rouges : 4.092.000 ; valeur globulaire : 80 p. 100 ; 10 octobre 1929 : globules rouges : 4.495.000 ; valeur globulaire : 80 p. 100. Ce jour, est faite une seconde injection de pancréas broyé dans des conditions identiques aux précédentes. Le 16 octobre 1929 : globules rouges : 3.085.000 ; valeur globulaire : 70 p. 100. Après cette numération, on pratique une troisième injection de pancréas broyé, dans l'espoir de maintenir le taux de l'anémie et d'empêcher le relèvement du chiffre des hématies observé dans la précédente expérience. Contrairement à cette hypothèse, on assiste à une brusque réascension du nombre des globules rouges (22 octobre 1929 : globules rouges : 4.321.000 ; valeur globulaire : 70 p. 100) à laquelle succéda, sans injection nouvelle, une chute globulaire (26 octobre 1929 : globules rouges : 3.565.000 ; valeur globulaire : 70 p. 100).

Il semble donc qu'on puisse conclure : 1° *que les injections de pancréas broyé additionné de 2 gouttes de bile déterminent une polyglobulie transitoire suivie d'anémie* ; 2° *qu'à une injection nouvelle de pancréas sur l'animal anémique corresponde une nouvelle poussée polyglobulique, suivie d'une chute globulaire.*

A titre de contrôle, nous avons pratiqué des injections de tissu musculaire broyé ; on n'observe, dans ces cas, qu'une légère montée globulique (de 4.700.000 à 4.900.000), sans anémie consécutive.

Sur l'action anticoagulante prolongée de l'hirudine et des extraits de sangsues administrés par la voie souscutanée.

(In Société de Biologie de Lyon, 20 Juin 1927.)

Au cours de travaux effectués dans le but d'étudier l'action biologique des applications de sangsues, nous avions été surpris par la durée pendant laquelle l'organisme présentait un sang moins coagulable. Celle-ci pouvait s'étendre sur un laps de temps de trois à dix jours, suivant les malades et le nombre de sangsues appliquées. L'hypocoagulabilité sanguine n'était pas d'emblée

maxima, ce phénomène ne s'observant en général que le lendemain de l'application.

Pour fixer la durée de l'action anticoagulante des extraits de sangsues, nous avons procédé à l'expérience suivante. Un lapin de 2 kgr. reçoit en injection sous-cutanée une macération de 6 têtes de sangsues dans 10 c. c. de sérum physiologique. Le temps de coagulation d'une goutte de sang sur lame était, immédiatement avant l'injection, de 4 minutes ; nous avons étudié jusqu'à la 25e heure la durée du temps de coagulation.

Temps écoulé en heures, depuis l'injection	Temps de coagulation, en minutes	Temps écoulé en heures, depuis l'injection	Temps de coagulation en minutes
—	—	—	—
2	10	16	12
4	14	17	10
5	17 1/2	19	9 1/2
6	21	21	9
7	15	23	7
14	14	25	4 1/2

La même macération, filtrée sur bougie, s'est montrée moins active car, sur un lapin pesant 1.800 gr., nous n'avons obtenu que des retards de coagulation maxima de 13 minutes.

A titre de contrôle, nous avons procédé à l'étude de la coagulation chez un animal recevant l'extrait de sangsues en injection intraveineuse.

Lapin de 2.100 gr. Injection intraveineuse d'une macération de 6 têtes de sangsues dans 20 c. c. de sérum physiologique. Le temps de coagulation sur lame était, avant l'injection, de 5 minutes. 10 minutes après l'injection, le sang était pratiquement incoagulable. Au bout de 3 heures, sa coagulation s'effectuait en 40 minutes. 30 heures après l'injection, le sang se coagulait en 6 minutes.

L'injection de produits hirudiniques sous la peau possède une action bien différente de l'injection intraveineuse. Elle provoque une *hypocoagulabilité pendant plusieurs jours*, passant par deux phases : une d'augmentation, et une de retour progressif à la coagulabilité normale.

Il est très vraisemblable que *ce phénomène est dû à la résorption lente de l'hirudine par les tissus.* Cette substance diffuse lentement, comme l'a montré M. Doyon, et provoquera longtemps des modifications de la coagulabilité. *Introduite par la voie intraveineuse, l'hirudine manifestera sa présence dans le sang par une action anticoagulante d'une grande intensité, mais disparaissant rapidement.*

Action du chlorure de baryum sur le choc anaphylactique du cobaye.

(In Soc. de Biologie de Lyon, 21 Octobre 1929.)

L'emploi thérapeutique du chlorure de baryum dans certains cas cliniques, dans la fièvre typhoïde en particulier, d'après Routkevitch, nous a incité à rechercher les effets que peut exercer ce sel, utilisé parfois comme médicament, sur le choc anaphylactique expérimental du cobaye. Rappelons que le chlorure de baryum excite le pneumogastrique et le muscle cardiaque d'une façon suffisamment nette pour que certains aient cru pouvoir le préconiser en remplacement de la digitale. A la vérité, le chlorure de baryum, moins efficace et plus toxique, ne peut soutenir cette comparaison. Il n'en reste pas moins que, substance vagotonique, le chlorure de baryum peut vraisemblablement, suivant notre hypothèse de recherches, être un favorisant du choc. Notre expérimentation a confirmé cette supposition.

Nous avons d'abord établi la sensibilité du cobaye vis-à-vis du produit en solution au centième dans l'eau distillée. La dose la plus forte supportée sans inconvénient fut fixée à 0,02 gr. Nous la désignerons au cours de nos expériences sous le nom de « dose forte ». Nous avons également employé des doses beaucoup plus faibles de 0,0025 gr., « dose faible » de nos essais dont voici le résumé.

Douze cobayes sensibilisés avec 0,1 c. c. de sérum frais de cheval dans le péritoine sont répartis en six lots. Le premier lot comprend deux témoins. Les cinq lots suivants contiennent chacun deux animaux qui reçoivent, l'un la dose forte (0,02 gr.)

de chlorure de baryum, l'autre la dose faible (0,0025 gr.), à des délais de 24 heures, 5 heures, 2 heures, une heure et une demi-heure, progressivement rapprochés du moment où est pratiquée l'épreuve du choc. Les résultats observés lors de la réinjection intra-crânienne déchaînante de sérum frais sont les suivants : les animaux témoins présentent un choc anaphylactique moyen, tardif. Ceux qui ont été injectés 24 heures auparavant avec les solutions de baryum n'ont aucun choc. Puis, à mesure que l'intervalle entre l'injection de baryum et l'injection déchaînante diminue, on observe les résultats suivants. *Injection de baryum 5 heures avant :* anaphylaxie mineure avec la dose forte ; rien avec la dose faible. *Injection 2 heures avant :* choc, convulsions de l'animal avec la dose forte ; choc intense avec la dose faible, survie. *Injection une heure avant :* crises intenses chez les deux animaux, survie. *Injection une demi-heure avant :* mort de l'animal injecté précédemment avec la dose forte, survie de l'animal injecté avec la dose faible après un choc intense accompagné de paralysie du train postérieur.

La conclusion nous paraît donc être la suivante : 1° le chlorure de baryum *injecté une heure ou trente minutes avant l'injection déchainante favorise le choc anaphylactique* ; 2° cette action est transitoire, car un intervalle de cinq heures entre l'injection de baryum et le choc suffit à supprimer l'effet favorisant sur ce dernier ; 3° *quand l'injection a été faite longtemps avant le choc* (*24 heures*), *non seulement le chlorure de baryum n'aggrave pas, mais même il diminue l'intensité du choc.*

Valeur pratique de la Bactériologie dans l'épreuve de Meltzer-Lyon.

(*In Lyon Médical*, 6 Avril 1930.)

Dans l'étude des microbes biliaires et vésiculaires recueillis par tubage duodénal, on se heurte immédiatement à de grosses difficultés que l'on peut résumer en peu de mots : quelles que soient les précautions prises, la technique bactériologique restera toujours entachée d'incorrections. Nous

marquons ainsi, dès le seuil, la relativité des résultats, si importants soient-ils, que l'on peut obtenir. Du point de vue d'un diagnostic précis, la recherche bactériologique pourra rarement entraîner à elle seule la conviction. C'est qu'en effet, pour que la méthode fût rigoureuse, il faudrait amener au niveau du duodénum un tube rigoureusement stérile, il faudrait que le liquide obtenu provînt directement des voies biliaires sans intermédiaire duodénal, il faudrait enfin qu'aucune contamination ne fût possible au niveau de l'orifice externe du tube, où l'on pompe la bile. Autant de conditions qui représentent autant d'impossibilités. On devra donc se contenter de résultats relatifs. Et pourtant, l'intérêt est grand de connaître de façon précise l'état microbien de la bile, des canaux et de la bile vésiculaire. Le problème est assez vaste, car les germes rencontrés peuvent provenir de deux causes : soit d'une infection locale, aiguë ou atténuée, compliquée ou non de lithiase, telles que les angiocholites, les cholécystites ; soit d'une infection générale, les microbes trouvés ne représentant alors que des décharges microbiennes par l'émonctoire hépatique, fait bien connu aujourd'hui dans toutes les septicémies, dans la typhoïde, dans la tuberculose. Et le tubage duodénal permet, dans certains cas, de saisir sur le vif ce mécanisme évacuateur de la glande hépatique, démontrant la réalité de la contamination descendante, et faisant comprendre la participation si grande du foie à la plupart des septicémies. Ce fait a été particulièrement bien mis en évidence pour les bacilles typhiques en montrant des cas où ils se trouvaient dans la bile alors qu'ils n'existaient pas dans les fèces, ce qui prouvait l'origine possible de l'infection des canaux biliaires par voie descendante.

En pratiquant nos tubages duodénaux, nous avons, autant que possible, pris les précautions suivantes : le malade étant à jeun, laver minutieusement sa bouche avec un antiseptique léger, se servir d'un tube d'Einhorn longuement soumis à l'ébullition ou mieux stérilisé, se revêtir les mains de gants stériles, obturer l'olive à l'aide de gélatine stérilisée qui ne se dissoudra qu'au contact du suc duodénal, pratiquer un lavage d'estomac et un ensemencement lorsque le tube est dans la poche gastrique,

faire une culture du liquide duodénal avant l'épreuve de Meltzer-Lyon, se servir d'une solution magnésienne stérilisée, enfin, recueillir aseptiquement la bile et la cultiver, en bouillon T d'abord, puis sur milieux de différenciation.

Malgré ces précautions, difficiles d'ailleurs à prendre exactement, nous avons commencé ces recherches avec une certaine méfiance, car nous savions que nous ne pourrions éviter ni des contaminations duodénales, malgré le rôle relativement antiseptique du suc gastrique acide, ni même des contaminations pendant la manipulation du tube d'Einhorn.

Aussi *avons-nous été étonné d'obtenir, dans un nombre important de cas, soit des cultures mono-microbiennes, soit des cultures stériles.* Dans ces conditions, *la bactériologie de la bile recueillie par tubage, sans apporter de bouleversement à la clinique, procure des renseignements intéressants.* Il n'est pas indispensable de s'adresser à elle, lorsque la clinique permet un diagnostic précis, le microbisme vésiculaire n'étant alors qu'un épiphénomène, un signe ajouté à un syndrome net de cholécystite chronique avec lésions anciennes par exemple. Au contraire, dans certains cas difficiles, elle est d'un grand secours pour permettre de mettre une étiquette sur un syndrome très flou. *La présence des microbes est parfois le seul signe que l'on trouve,* le tubage montrant des réactions normales des voies biliaires. Ce microbisme peut être invoqué à l'origine du syndrome qui amène le malade à consulter le médecin. En outre *il guide, dans une certaine mesure, la thérapeutique. Nous avons observé, en effet, que le traitement médical par des tubages répétés, chez de tels malades, est absolument inefficace.* Qui plus est, nous avons observé après l'épreuve de Meltzer-Lyon des aggravations temporaires très nettes comme si la brusque irruption des microbes biliaires dans l'intestin déterminait une affection digestive.

L'indication opératoire semble alors nette. A l'ouverture, la bile prélevée dans la vésicule contient exactement les microbes décelés au Meltzer-Lyon. La cholécystostomie ne semble pas suffisante. Le drainage prolongé n'arrive pas, en effet, à stériliser la bile vésiculaire comme le montrent des examens bactériologiques répétés. D'autre part, après un certain soulagement immé-

diat, l'amélioration clinique disparaît. *La cholécystectomie en dernière ressource est seule susceptible, en supprimant le repaire microbien, de guérir de tels malades.*

Nouveau procédé de numération globulaire par prise de sang intra-veineuse.

(In Soc. de Biologie de Lyon, 20 Octobre 1930.)

La prise de sang intra-veineuse présente de sérieux avantages sur les procédés classiques de numération globulaire par aspiration à la pipette du sang des capillaires

Diverses causes d'erreur, telles que l'œdème du tissu cellulaire sous-cutané, fréquent chez les anémiques graves, ou la vasodilatation périphérique, sont, en effet, supprimées.

La méthode permet, d'autre part, de faire le rapport entre les éléments cellulaires du sang veineux, du sang artériel et du sang des capillaires.

Le matériel comporte une seringue en cristal d'un type spécial, une éprouvette graduée et un agitateur en verre. La technique d'utilisation, très simple, permet de chasser exactement 1/5 de c. c. de sang dans 50 c. c. de sérum de Hayem. La dilution, compte tenu du mouillage des parois très réduit, est alors, comme dans le procédé classique, de 1/248.

De nombreuses numérations ont été effectuées avec ce matériel sur 7 sujets sains. Elles ont établi la précision de la méthode en montrant que la seringue fournissait avec le sang veineux les mêmes chiffres que la pipette de Hayem.

Elles ont permis de constater, d'autre part, que le sang veineux contenait, en moyenne, 250.000 hématies de plus que le sang des capillaires.

Études Cliniques

ÉTUDES CLINIQUES

Le réflexe oculo-cardiaque, phénomène de compression bulbaire par hypertension passagère du liquide céphalo-rachidien.

(Société Médicale Hôp. Lyon, 22 Janvier 1924, *et Journal de Médecine de Lyon,* 5 Août 1924.)

Le réflexe oculo-cardiaque fut décrit en 1908 par Ashner qui montra que la compression des globes oculaires provoque chez les sujets normaux, dans les trois cinquièmes des cas environ, un ralentissement du cœur à raison de 6 à 8 pulsations par minute.

Il s'agit là, d'après lui, d'un réflexe dont la voie centripète serait le trijumeau, et la voie centrifuge le pneumogastrique, la section de la Xe paire supprimant en effet le réflexe chez l'animal.

Mais ce réflexe a des caractères très particuliers qui le différencient nettement des autres réflexes : c'est d'abord *qu'il n'est pas constant chez les sujets normaux,* se produisant seulement dans la majorité des cas ; c'est aussi *qu'il nécessite un temps perdu aussi considérable, atteignant plusieurs secondes,* chose curieuse, absolument différente de ce qui se passe pour les réflexes habituels tels que le réflexe rotulien ou pupillaire.

Aussi préférons-nous la dénomination de phénomène oculo-cardiaque à celle de réflexe.

Or, des trois éléments qui composent ce phénomène, deux apparaissent certains, indiscutables : ce sont le centre de réflexion bulbaire et la voie centrifuge du nerf vague : mais par contre, *le rôle du trijumeau comme voie centripète peut être mis en doute.*

Aussi nous sommes-nous demandé, si, pour expliquer le ralentissement du cœur, il ne serait pas logique de faire intervenir l'hypertension du liquide céphalo-rachidien.

Nous avons pu confirmer cette hypothèse : *il existe, dans le phénomène oculo-cardiaque un parallélisme étroit entre le ralentissement du pouls et l'élévation de tension du liquide céphalo-rachidien.*

Cette hypertension apparaît à la seconde précise où le pouls se ralentit, avec le même temps perdu.

Elle dure autant que le ralentissement, elle cesse avec lui, elle lui est, dans une certaine mesure, proportionnelle.

Ces constatations permettent de supposer que *le noyau bulbaire du pneumogastrique est impressionné, non point par l'excitation du trijumeau, nerf de la sensibilité générale, mais par une compression mécanique passagère exercée par le liquide céphalo-rachidien*, quel que soit le mécanisme intime de cette hypertension.

Les hypertendus à tension maxima variable.

(In Soc. Méd. Hôp. Lyon; 22 Novembre 1927 et *Journal de Méd. de Lyon*, 20 Janvier 1928.)

Nous avons pu dégager un type particulier d'hypertension, qui, sur une base diastolique presque immuable, présente une ondée systolique d'amplitude inégale.

Il semble que cette ondée se subdivise elle-même en deux parties : d'une part un plateau mésosystolique, constant, et d'autre part un clocher terminal surajouté, variable.

Ce clocher, dont la hauteur est changeante, *n'occupe pas toute la largeur de la systole, mais seulement la partie terminale de cette dernière : il est télésystolique.*

Tout se passe comme si le ventricule gauche se contractait en deux temps : une première ondée produisant au-dessus de la base diastolique, le plateau méso-systolique : et c'est alors qu'une ultime contraction en fin de systole provoque une fusée sanguine,

flèche d'amplitude irrégulière, élément spasmodique de l'hypertension.

Cette interprétation est basée sur l'étude du retard provoqué du pouls radial, signalé par le Dr J. Barbier : en effet, si, comprimant l'humérale par la manchette sphygmomanométrique à un niveau immédiatement inférieur à la tension systolique maxima du sujet, *ne laissant donc passer que les plus fortes pulsations :* si, à ce moment, on examine comparativemetn les deux pouls radiaux, on s'aperçoit que *du côté comprimé* l'onde sanguine retarde nettement.

Et quand on décomprime progressivement, tout en continuant à comparer les deux pouls, il arrive un moment où brusquement ils s'égalisent.

Ce niveau, où les deux pulsations droite et gauche sont devenues synchrones, correspond au plateau méso-systolique, stable. Sur lui, le clocher terminal d'hypertension, n'occupant que la fin de la systole, ne fuse qu'à ce moment-là sous la manchette : de là résulte le retard provoqué du pouls.

Ces hypertensions spasmodiques, à tension maxima variable, méritent donc d'être mesurées non pas seulement d'après les deux chiffres de la systolique et de la diastolique, mais en outre d'après le troisième chiffre, correspondant au plateau méso-systolique, c'est-à-dire au moment où, lors de la décompression progressive, toute l'ondée sanguine passe, et où cesse le retard provoqué du pouls radial.

Prenons par exemple le cas d'un hypertendu spasmodique dont la systolique est de 24, la diastolique de 9, et chez lequel on constate entre 17 et 24 un retard provoqué du pouls radial : on sera autorisé à conclure que le plateau mésosystolique stable est de 17, et que la zone allant de 17 à 24 représente la partie spasmodique de la tension.

On écrira donc que la tension est de 24/17/9.

Ces faits nous paraissent intéressants de plusieurs points de vue :

1o Il existe des hypertensions systoliques dont le clocher terminal, fusée télésystolique surajoutée, est d'amplitude extrêmement inégale.

2° Il faut soupçonner une telle variété d'hypertension en présence de sujets présentant un très fort écart intertensionnel inexpliqué : par exemple de 24/9.

Une telle anomalie tensionnelle, en l'absence de souffle diastolique, doit faire penser à l'hypertension spasmodique.

3° On peut prévoir, d'après l'étude du facteur spasmodique, l'avenir tensionnel du malade, et, dans de nombreux cas, éviter presque indéfiniment chez lui les à-coups de surtension, cause possible d'hémorragie rétinienne ou cérébrale.

4° En effet, du point de vue thérapeutique, ce sont ces hypertensions spasmodiques qui peuvent bénéficier au plus haut point d'une médication hygiéno-diététique et antispasmodique sévère : car on pourra ainsi abraser presque complètement chez eux les clochers de surtension systolique.

Essai de traitement par la diathermie dans l'athrepsie.

(In Soc. Méd. Hôp. Lyon, 2 Février 1926.)

Nous avons étudié avec le plus grand intérêt ces états de dénutrition irréductible où aboutissent les petits athrepsiques : on a l'impression qu'ils sont touchés à mort dans leurs fonctions nutritives, que l'impulsion de croissance s'est perdue, et qu'il est impossible de faire repartir chez eux l'élan métabolique, si intense, du nourrisson normal.

Aussi nous sommes-nous demandé si, en relançant les fonctions des glandes hépatique et pancréatique, on ne pourrait pas provoquer des modifications sécrétoires heureuses.

Nous avons donc cherché, par un traitement diathermique, à augmenter les fonctions hépato-pancréatiques : les deux plaques étant placées en avant et en arrière de l'épigastre, de façon à comprendre foie et pancréas dans le circuit.

Nous avons ainsi obtenu des résultats très encourageants, et, sans que cette méthode suffise à elle seule, nous croyons qu'elle mérite d'être retenue pour être employée en association avec les diverses médications que l'on oppose à l'athrepsie, et en particulier avec l'insulinothérapie.

Essais de radiothérapie sur la moelle osseuse chez des sujets présentant une hypertrophie dite idiopathique du cœur, accompagnée ou non de polyglobulie.

(In C. R. Soc. de Biologie de Lyon. Séance du 21 Juillet 1930. T. CV, p. 20.)

On connaît bien cliniquement les hypertrophies dites idiopathiques du cœur ; malheureusement on a fort peu de prise sur elles du point de vue de la thérapeutique.

L'attention ayant été attirée du côté hématologique par les travaux effectués sous la direction de notre maître, M. le Professeur Paviot — en particulier dans la thèse de Chevallier — nous nous sommes demandé si la radiothérapie sur la moelle osseuse ne pourrait pas améliorer de tels malades.

En effet, ces sujets sont souvent polyglobuliques, et présentent toujours une diminution de la résistance globulaire ; leur expectoration est sidérifère, et, à l'autopsie, leur poumon apparaît chargé d'un pigment noir riche en fer.

Tout se passe comme si ces sujets présentaient à la fois une pléthore et une fragilité globulaires, les hématies étant détruites au niveau du poumon avec surcharge pigmentaire.

L'hypertrophie cardiaque serait consécutive à ce processus. Quant au primum movens, peut-être s'agit-il d'un trouble d'origine hépatique, ces malades étant tous des éthyliques.

Etant données la netteté et l'intensité des manifestations sanguines, il nous parut logique d'essayer d'agir sur elles au moyen de la radiothérapie pratiquée sur la moelle osseuse.

A la suite de ce traitement, nous avons pu observer *trois faits probants : la réduction de la polyglobulie, l'augmentation de la résistance globulaire et l'amélioration de l'état général.*

Cette amélioration ne semble pas être le fait des modifications de la polyglobulie, car elle fut également nette chez des sujets non polyglobuliques.

Peut-être est-elle liée à la diminution de la fragilité sanguine, qui fut observée dans tous les cas.

Bien qu'il ne s'agisse que d'une méthode adjuvante, elle ne doit pas être dédaignée, étant donnés les médiocres résultats de la thérapeutique ordinaire chez de tels malades.

Maladie de Biermer et sclérose pancréatique.

(In Lyon Médical, 24 Janvier 1926.)

Est-on autorisé à invoquer une étiologie nouvelle du syndrome biermérien ?

Une observation anatomo-clinique d'une grande netteté nous y incite. Il s'agissait d'une anémie pernicieuse progressivement fatale, présentant depuis un an une diarrhée profuse permanente, et à l'autopsie de laquelle la *seule lésion rencontrée fut une sclérose intense du pancréas.*

L'examen histologique confirma ce fait, déjà évident macroscopiquement, en montrant que *cette sclérose prédominait nettement au niveau des canalicules excréteurs,* qui étaient aplatis, et même en certains points complètement oblitérés : on voit alors les cellules de ces canaux persister de chaque côté d'un mur de tissu conjonctif.

L'existence de cette pancréatite « isolée », sans autres lésions viscérales, en particulier sans lithiase, chez une malade ayant présenté une diarrhée profuse, nous a conduit à chercher dans la littérature les examens histologiques de pancréas à l'autopsie des anémies pernicieuses.

A notre surprise, nous avons vu que le pancréas avait été coupé exceptionnellement dans cette maladie.

Toutefois nous avons pu nous rendre compte, par nos recherches bibliographiques, que le tube digestif jouait un rôle de premier plan dans l'étiologie de l'anémie pernicieuse dite cryptogénétique : non seulement les lésions de ses parois ont une influence capitale, mais même les modifications du régime peuvent en avoir une : témoin la thèse de Bertoye.

Est-il logique d'exclure le pancréas de cet ensemble ?

Voici une glande dont nous connaissons le rôle essentiel dans

la digestion, elle présente dans notre cas une sclérose intense : il semble impossible de n'en pas tenir compte.

On peut donc se demander si certaines anémies pernicieuses ne seraient pas des « *Apancréaties externes* » par sténose des voies excrétrices.

Il pourrait en résulter, non seulement un déficit de la sécrétion externe, mais peut-être aussi un passage de trypsine dans le sang circulant, avec hémolyse consécutive.

Ce passage dans le sang, d'origine anatomique, mécanique, dans notre cas, ne pourrait-il pas ailleurs résulter d'une inversion purement fonctionnelle de la polarité sécrétoire ? La cellule acineuse, devenue endocrine, ne sécréterait plus vers le canal excréteur, mais vers le sang.

Ce n'est qu'une hypothèse, mais à l'appui de laquelle paraissent plaider les recherches de laboratoire que nous avons faites et que nous avons rapportées plus haut.

Un cas de néphrose lipoïdique.

(In Journ. de Méd. de Lyon, 5 Novembre 1927.)

Nous avons été heureux de pouvoir étudier la première observation lyonnaise de néphrose lipoïdique.

Il s'agissait d'un homme de 25 ans sans antécédents pathologiques, dont l'affection avait débuté brusquement un mois auparavant, par de l'anasarque.

Il présentait une très forte albuminurie, mais pas de fièvre ; la diurèse était conservée.

Il existait des épanchements pleural et péritonéal opalescents, mais non chyleux, sans globules graisseux visibles au microscope, mais riches en composés protéino-lipidiques, unis de façon très stable sous forme colloïdale.

Le sérum sanguin était également opalescent ; par contre le liquide d'œdème sous-cutané retiré par les tubes de Southey était complètement limpide.

Il existait donc une curieuse discordance entre la limpidité de

ce dernier et l'opalescence du sérum sanguin et des épanchements viscéraux.

Il n'y avait pas d'augmentation sensible de l'urée du sang, mais par contre une grosse hypo-albuminémie accompagnée d'une forte hypercholestérinémie : « *tout se passe,* écrivions-nous, « *comme si le sujet était devenu incapable de garder les albumines* « *de son sérum, et par ailleurs produisant une quantité exagérée* « *de cholestérine.* »

Il n'existait aucune réaction cardiovasculaire, aucune hypertension.

L'équilibre acide-base du sang était normal.

Nous avons longuement suivi le malade, jusqu'au moment où il fallut le perdre de vue.

Son évolution fut chronique, avec persistance de l'œdème, de l'albuminurie et des épanchements pleuraux.

Seules des injections de novasurol faites tous les deux jours arrivèrent à produire une polyurie de trois litres et une diminution de l'anasarque.

En présence d'un tel malade, nous nous sommes demandé s'il s'agissait d'une néphrite chronique banale avec réactions biochimiques conditionnant l'opalescence des humeurs : ou bien au contraire s'il s'agissait véritablement d'une affection spéciale, trouble primitif du métabolisme entraînant secondairement des lésions dégénératives du rein.

Il ne nous a pas été possible, avec les éléments dont nous disposions, de résoudre ce problème, et l'on sait que la question est encore aujourd'hui discutée.

Le Syndrome du vent du Midi chez le nourrisson.

(In Soc. Méd. Hôp. Lyon, 23 Février 1926.)

Dans une crèche de nourrissons, il nous a été donné d'observer que les périodes où soufflait le vent du Midi coïncidaient avec une aggravation de l'état des petits malades.

On observait alors des poussées fébriles et une *déshydratation*

intense, pouvant aboutir à la mort quand l'état général de l'enfant était déjà précaire auparavant.

L'élément thermique ne paraît pas jouer le rôle primordial dans ce syndrome, qui est distinct du « coup de chaleur », et s'observe aussi bien en hiver qu'en été, avec des hausses thermométriques souvent peu considérables.

La dépression barométrique, l'état hygrométrique et électrique de l'athmosphère paraissent beaucoup plus importants que l'élévation de la température.

La connaissance de ce syndrome nous paraît avoir une réelle importance pratique en pédiâtrie.

Comme traitement, il faut modifier l'athmosphère tant du point de vue thermique que du point de vue hygrométrique, pratiquer des injections de sérum adrénaliné et de sérum glycosé, ce dernier devant être administré tout particulièrement pour accompagner la médication insulinique, utile à petites doses.

Septicémie Eberthienne mortelle sans localisations anatomiques. Séro-diagnostic négatif.

(In Soc. Nation. de Méd. et des Sciences Méd., 18 Novembre 1925.)

Cette malade, âgée de 64 ans, succomba à une septicémie éberthienne signée par une hémoculture positive.

Le séro-diagnostic par contre fut constamment négatif, et, à l'autopsie, on ne trouva ni splénomégalie, ni réaction des plaques de Peyer.

Or, si l'on considère cette splénomégalie et cette réaction des plaques de Peyer comme étant des processus de défense organique, et si le séro-diagnostic est le témoin d'un processus de défense humorale, sans doute faut-il considérer que la malade *a présenté une double carence de ses défenses organiques et de ses défenses humorales.*

Tout s'est passé comme si le bacille d'Eberth avait cultivé sans entraves dans l'organisme, entraînant l'évolution fatale de la maladie.

A propos d'un cas d'angine ulcéreuse accompagnée de fièvre ganglionnaire et de splénomégalie.

(In Soc. de Méd. et des Sc. Méd., 17 Juin 1931.)

Il s'est agi d'un cas impressionnant de réaction lymphoïde et splénique accompagnée de monocytose sanguine et coïncidant avec une amygdalite ulcéreuse ; après 15 jours d'évolution fébrile, elle tourna court brusquement, suivie de guérison rapide.

Cette observation rentre dans le groupe, bien connu depuis les recherches récentes, faites en Amérique surtout, sur les « *Angines à monocytes* ».

L'angine, la fièvre, les adénopathies multiples, la splénomégalie et la formule monocytaire sanguine ont été bien décrites chez l'adulte par ces auteurs, qui ont noté l'évolution constante vers la guérison.

A ce sujet, il semble que l'on doive se poser deux questions : *la première, au sujet des relations qui pourraient exister entre cette maladie et les leucémies :* soit leucémie à monocytes, soit leucémie aiguë ; *et la deuxième, pour discuter le rôle de l'amygdalite dans ce complexe morbide.*

Peut-être s'agit-il d'une ébauche d'état leucémique qui tourne court pour aboutir à une guérison rapide.

Quant à l'angine ulcéreuse, il semble bien, dans notre cas, qu'elle ait été le primum movens et qu'il ne se soit pas agi d'une atteinte lymphoïde avec ulcération secondaire, comme cela paraît se produire dans certains états leucémiques.

Chéiromégalie syringomyélique avec arthropathie de l'épaule.

Troubles sympathiques associés et genèse des troubles trophiques.

(In Soc. Méd. Hôp. Lyon, 4 Novembre 1924 et *Thèse Lyon.* 1926.)

La chéiromégalie syringomyélique est une manifestation rare d'une affection qui n'est elle-même pas fréquente : on peut facilement faire le compte des observations publiées à ce sujet. Il s'agit d'une hypertrophie isolée d'une ou des deux mains, atteignant souvent des dimensions considérables.

Cette hypertrophie, non accompagnée d'œdème, peut, suivant les cas, porter uniquement sur les parties molles ou intéresser tous les éléments constitutifs de la main, y compris le squelette.

On devra écarter le diagnostic de main acromégalique : mais cette dernière n'est jamais unilatérale, et elle s'accompagne d'autres hypertrophies : du masque facial, des pieds ; en outre on observe, par radiographie du crâne, les dimensions anormales de la selle turcique.

La *pathogénie* de la chéiromégalie syringomyélique demeure obscure, mais pourtant, deux faits semblent se dégager : *l'intégrité du neurone périphérique, l'atteinte des centres et voies sympathiques médullaires.*

Il est utile de bien connaître l'existence de ces chéiromégalies *car elles peuvent survenir comme premier symptôme au cours d'une syringomyélie.*

Ces troubles doivent donc concourir à faire poser le diagnostic juste au lieu d'en écarter.

Ce diagnostic comporte une sanction thérapeutique importante : en effet, la *radiothérapie*, si efficace dans le traitement général de la syringomyélie, trouve ici une nouvelle indication ; elle semble exercer surtout une action d'arrêt, avec légère rétrocession ; elle doit être pratiquée de manière aussi précoce que possible.

Myasthénie chez un goitreux. Essai de traitement par la thyroxine.

(In Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 7 Mars 1933.)

Il s'agissait d'un cas de myasthénie extrêmement grave, aboutissant non seulement à une impotence presque complète mais à une impossibilité presque totale de la mastication et de la déglutition.

La tension artérielle était normale. L'opothérapie surrénale échoua complètement et c'est alors qu'ayant observé chez le malade un goître, de date très ancienne, semble-t-il, on eut l'idée d'essayer un traitement par la thyroxine.

Cette dernière produisit immédiatement un résultat des plus heureux, à tel point qu'au bout de deux mois et demi, le malade, rentré chez lui, avait récupéré une activité presque normale et songeait à reprendre son ancien métier. C'est à ce moment que le sujet succomba brusquement, en quelques heures, à la suite de crises de suffocation sur lesquelles on ne put être qu'insuffisamment renseigné.

Cette observation est intéressante de plusieurs points de vue :

1º L'amélioration fut immédiate, éclatante, durable : on ne peut donc songer à une coïncidence, surtout si l'on tient compte de l'état alors très précaire du malade.

2º Quel fut le mode d'action de cette thérapeutique ? La plupart des essais de traitement par opothérapie thyroïdienne, signalés par les auteurs, concernent des cas où un syndrome basedowien s'était surajouté à la myasthénie. Et ces essais d'ailleurs n'aboutirent qu'à des échecs.

Dans notre cas, aucun signe de basedowisme n'a été relevé, et nous croyons plutôt qu'il s'est agi d'hypothyroïdie : ceci expliquerait d'ailleurs que la médication ait été suivie d'un tel succès immédiat.

3º A quoi faut-il attribuer la mort brusque du malade pendant la nuit, alors que la veille au soir encore il allait bien ? Est-ce à une insuffisance surrénale aiguë, ou bien le sujet, rentré

chez lui, n'avait-il qu'insuffisamment continué son traitement thyroïdien ?

Il nous paraît aussi utile, pour les recherches ultérieures, de signaler cette mort si rapide, que de souligner la remarquable amélioration qui l'avait précédée.

Syndrome strié complexe. Essai de traitement par l'harmine.

(In Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 7 Mars 1933.)

Cette observation permet de préciser quelle est exactement l'action de l'harmine vis-à-vis des états striés.

Il en résulte que *l'amélioration concerne surtout les symptômes Wilsoniens, et beaucoup moins les symptômes parkinsoniens.*

D'autre part, l'association avec le datura est utile. Enfin, l'harmine est un médicament bien toléré, ne donnant pas de sensations désagréables, sauf parfois quelques vertiges.

Aortite syphilitique et endocardite syphilitique.

(In Soc. Méd. Hôp. Lyon, 7 Décembre 1926.)

Il existait une véritable endocardite syphilitique coexistant avec l'aortite syphilitique.

L'examen histologique montra sous l'endocarde de petites gommes miliaires.

Ce petit fait anatomique a son *intérêt en prouvant que l'endocarde valvulaire peut, tout comme la paroi aortique, être le siège de lésions indubitablement syphilitiques.*

La constatation de signes légers de rétrécissement dans une insuffisance aortique ne témoigne donc pas de façon absolue contre l'origine syphilitique.

Bruit musical diastolique intermittent, signe d'insuffisance aortique minima sans souffle.

(In Lyon Médical, 1926. II, p. 542.)

Un tel bruit musical, non accompagné d'un souffle diastolique, peut être le seul signe d'une insuffisance aortique légère. Dans notre cas, la tension artérielle, de 13/8, ne pouvait fournir aucune indication en faveur de l'insuffisance aortique.

La vérification anatomique montra l'existence d'une insuffisance aortique d'un débit de moins de 10 centimètres cubes à la seconde, ce qui explique l'absence de souffle pendant la vie.

On n'a pas découvert les conditions anatomiques qui ont pu favoriser la production du bruit musical intermittent.

Extra-systoles ventriculaires isolées greffées sur un rythme sinusal régulier chez un cardio-rénal. Mort rapide.

(In Soc. Méd. Hôp. Lyon, 24 Janvier 1928.)

On sait que l'extra-systolie ventriculaire n'a généralement pas de valeur pronostique.

Par contre, chez des sujets présentant un gros cœur, de l'aortite athéromateuse et de la sclérose rénale, l'apparition brusque d'une extra-systolie ventriculaire doit retenir l'attention.

Ce trouble rythmique pourrait être l'équivalent du bigéminisme dont on connaît toute l'importance pour présager l'issue fatale d'une cardiopathie.

Rares extra-systoles ventriculaires polymorphes greffées sur une tachyarythmie. Mort rapide.

(In Soc. Méd. Hôp. Lyon, 24 Janvier 1928.)

Dans la communication précédente, la valeur pronostique de l'extra-systolie dépendait du *contexte morbide :* apparition brusque sur gros cœur insuffisant. Ici au contraire c'est la

qualité même de l'extra-systole qui joue le rôle principal : en effet, c'est le caractère *polymorphe* du trouble rythmique qui peut faire craindre une mort subite imminente.

Suppression de la pulsatilité dans le membre supérieur droit sans aucun trouble circulatoire chez un aortique.

(In Soc. Méd. Hôp. Lyon, 28 Janvier 1930 et *Journ. Médecine de Lyon,* 5 Février 1930.)

Cette observation montre que la pulsatilité humérale, cubitale et radiale (à la palpation et au Pachon) peut disparaître, soit à gauche, soit à droite, sans entraîner de méiopragie circulatoire, au cours de l'évolution d'une aortite syphilitique.

Le pouls et les oscillations peuvent, en effet, s'atténuer et même disparaître, sans qu'il y ait nécessairement arrêt de l'irrigation dans le segment de membre exploré.

Il suffit qu'il y ait obstacle, même très relatif, à la circulation pour que l'onde pulsatile disparaisse en aval et que le courant saccadé normal s'uniformise en un courant continu que le doigt et l'oscillomètre ne perçoivent plus.

Œdème pulmonaire mortel consécutif à l'administration de trois grammes d'iodure de potassium.

(In Soc. Méd. Hôp. Lyon, 22 Mars 1927.)

La possibilité de développement d'un œdème pulmonaire au cours de la médication iodurée est une notion classique. Et cependant les recherches bibliographiques que nous avons faites nous ont montré que les observations publiées étaient assez clairsemées.

Etant donné l'intérêt qu'il y a à éviter dans la mesure du possible la production de tels accidents, nous avons cru très utile de préciser les conditions dans lesquelles cette complication risque le plus de survenir.

Dans notre observation, les doses prescrites furent faibles : 3 grammes en tout en trois jours ; et d'autre part, aucune autre manifestation d'intoxication ne précéda ou n'accompagna l'œdème.

Ce cas confirme donc l'opinion, classique depuis Fournier, que la dose importe peu : de minimes quantités pouvant occasionner les mêmes accidents ; et que d'autre part il n'y a pas forcément parallélisme entre les petits accidents d'iodisme et un accident grave, tel l'œdème aigu : ce dernier pouvant survenir isolé, comme dans notre observation.

Il est certain que *c'est le terrain qui crée la prédisposition* et nous nous sommes demandé si, dans notre cas, l'imprégnation viscérale tuberculeuse, dont témoignaient les gommes cutanées, l'hypertrophie spléno-hépatique et l'albuminurie légère, n'a pas été la cause déterminante de la complication œdémateuse mortelle.

De l'usage des sangsues dans les phlébites puerpérales.

(In Soc. de Méd. et des Sc. Méd., Lyon Médical, 1926, T. II, p. 657.)

A la suite de Graves et de Termier nous avons étudié cette thérapeutique. Nous avons mesuré le retard de la coagulation sanguine après les applications de sangsues.

Le temps de coagulation, mesuré une heure après la chute des sangsues, est allongé presque du double.

Ce retard augmente encore dans les 24 heures suivantes, comme si la résorption de l'hirudine était assez lente. *Cette action est de durée variable, de trois à sept jours.*

Quand on répète cette thérapeutique, chaque nouvelle application abaisse encore la coagulabilité.

Par suite de leur action anticoagulante manifeste, de leur influence souvent heureuse sur l'évolution des thromboses veineuses et de leur innocuité, les applications de sangsues, peut-être un peu trop dédaignées à l'heure actuelle, doivent faire

partie des moyens peu nombreux dont nous disposons dans le traitement des phlébites puerpérales.

Nous croyons pourtant qu'il faut faire une restriction : *il paraît prudent de cesser une telle thérapeutique, si, loin d'obtenir une amélioration sensible, la température monte et les symptômes généraux s'accroissent.* En effet, dans ce dernier cas, la médication anti-coagulante semble gêner la localisation de l'infection.

Cirrhose de Laënnec chez un sujet néphrectomisé 26 ans auparavant pour tuberculose rénale. Rein congénère sain et aucune trace de bacillose à l'autopsie. Considérations sur la pathogénie des Cirrhoses.

(In Soc. Méd. Hôp. Lyon, 6 Novembre 1928.)

Il s'était agi d'une tuberculose rénale unilatérale certaine, avec inoculation au cobaye positive.

Le rein enlevé était transformé en éponge purulente.

Il est intéressant de constater que, vingt-six ans après l'opération, la guérison s'était maintenue, et que l'intégrité de l'appareil uro-génital était complète. On pouvait simplement noter un nodule épididymaire, reliquat d'une atteinte génitale datant elle aussi de 26 ans et n'ayant pas évolué.

D'un autre point de vue, il est probable que cette imprégnation bacillaire ancienne a constitué un terrain favorable à l'éclosion de la cirrhose hépatique.

Insuffisance hépatique aigue d'origine traumatique au cours d'une cirrhose latente.

(In Soc. Méd. Hôp. Lyon, 8 Février 1927.)

Il s'agissait d'une insuffisance hépatique suraiguë par hémorragie traumatique au centre d'un foie cirrhotique, sans fissure de ce dernier.

L'hépatite graisseuse dont le sujet était porteur resta bien tolérée, jusqu'au jour où l'hémorragie intra-glandulaire vint

rompre cet équilibre instable et déclancher un véritable *ictère grave traumatique* avec fièvre et troubles nerveux.

Myopathie à prédominance unilatérale.

(In Soc. Nat. de Méd. et des Sc. Médic., 17 Juin 1927.)

Dans ce cas, on fut frappé par la topographie « *hémiplégique* » de l'amyotrophie, chez une malade qui ne présente aucun signe témoignant d'une lésion pyramidale.

Ostéopsathyrose chez un nourrisson de 9 mois.

(In Soc. Médic. Hôp. Lyon, 4 Mai 1926.)

Il s'agit là de faits relativement rares, intéressants à connaître du point de vue médico-légal, car on peut soupçonner à première vue une origine traumatique.

Ce cas présentait ceci de particulier que la coloration bleue des sclérotiques, signalée par Lobstein, n'existait pas ; et que d'autre part les extrémités osseuses présentaient une très importante décalcification.

Irido-choroïdite métastatique au cours d'une endocardite infectieuse.

(In Soc. Méd. Hôp. Lyon, 30 Octobre 1928.)

Il s'agissait d'une irido-choroïdite avec hypopion, survenue comme complication d'une endocardite infectieuse à entérocoques

Il fut curieux de noter que *cette complication survint comme premier symptôme*, devançant les signes cardiaques révélateurs.

Rupture du cœur avec décapitation de la pointe.

(In Soc. Méd. Hôp. Lyon, 6 Février 1923.)

Ce malade était mort brusquement, sans aucun symptôme prémonitoire : ni angor, ni dyspnée intense et subite, ni cardioplégie progressive.

A l'autopsie, il ne s'agissait pas de la rupture habituelle, linéaire, plus ou moins oblique, siégeant sur la face antérieure du ventricule gauche, mais bien d'une *véritable élimination en bloc de la pointe,* cette dernière ayant été encerclée par des infarctus anciens, et s'étant soudain détachée : de telle sorte qu'on la retrouva libre dans le péricarde, véritable couvercle détaché de la région apexienne.

L'examen histologique confirma l'existence et la curieuse disposition annulaire des lésions des vaisseaux.

NOUVEAUX TRAVAUX
1933 - 1936

1933

1. **Absence de propriétés antitumorales vis-à-vis de l'épithélioma expérimental de la souris blanche par injections d'adrénaline ou de quelques-uns de ses dérivés quinoniques d'oxydation.** — En collaboration avec MM. F. Arloing, A. Morel et A. Badinand (*In C. R. de la Soc. de Biol. Lyon*, 16 octobre 1933).

1934

2. **Sur un dérivé ferrique de l'Adrénaline probablement de nature quinonique. Préparation chimique. Action cardio-rénale expérimentale sur le lapin.** — En collaboration avec MM. J. Paviot, F. Arloing, A. Morel et A. Badinand (*In C. R. Soc. Biol. Lyon*, 15 Janvier 1934).

3. **Etude anatomique des lésions rénales observées chez les lapins normaux et chez les lapins traités par l'adrénoferrine et l'adrénaline.** — En collaboration avec MM. F. Arloing et M. Levrat (*In C. R. Soc. Biol. Lyon*, 15 Janvier 1934).

4. **Du facteur hépatique dans certains types cliniques de dermite pigmentée purpurique.** — En collaboration avec MM. M. Favre et A. Vachon (*In Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 4 Décembre 1934).

1935

5. **Effet, vis-à-vis des cancers expérimentaux, d'un produit d'action du chlorure ferrique sur les sels de l'acide l. ascorbique.** — En collaboration avec MM. F. Arloing et A. Morel (*In C. R. Soc. Biol. Lyon,* 21 Janvier 1935).

6. **Essais d'injections intra-veineuses de produits de la réaction ferrico-ascorbique sur des cancéreux.** — En collaboration avec MM. F. Arloing et A. Morel (*In C. R. Soc. Biol. Lyon,* 18 Mars 1935).

7 **Action sur les cancers expérimentaux et humains d'injections intra-veineuses de combinaisons du fer et de la Vitamine C (acide l. ascorbique). Nouvelles recherches.** — En collaboration avec MM. F. Arloing et A. Morel (*In C. R. Soc. Biol. Lyon,* 8 Juillet 1935).

8 **Action favorisante, sur une tumeur expérimentale, d'injections intra-veineuses d'acide l. ascorbique non associé au fer ou associé au cuivre.** — En collaboration avec MM. F. Arloing et A. Morel (*In C. R. Soc. Biol. Lyon,* 8 Juillet 1935).

9. **Action sur les tumeurs, en injections intraveineuses, de produits chimiques solubles dans lesquels le fer est associé à la vitamine C. (acide ascorbique).** — En collaboration avec MM. F. Arloing et A. Morel (*Académie des Sciences,* Séance du 29 Juillet 1935).

10. **Action sur les tumeurs, en injections intraveineuses, de nouveaux sels solubles ferrico-ascorbiques.** — En collaboration avec MM. F. Arloing et A. Morel (*Académie des Sciences,* séance du 21 Octobre 1935).

11. **Action in vitro des complexes fer - Vitamine C - diverses bases sur la coagulation sanguine.** — En collaboration avec MM. F. Arloing et A. Morel (*In C. R. Soc. de Biol. Lyon*, 16 Décembre 1935).

1936

12. **Article sur les tumeurs cutanées épithéliales**, dans la Nouvelle Pratique Dermatologique. — En collaboration Avec MM. M. Favre et J.-F. Martin. — T. VI p. 693-786.

13. **Article sur les tumeurs malignes conjonctives de la peau; Sarcomes cutanés**, dans la nouvelle Pratique Dermatologique. — En collaboration avec M. M. Favre. — T. VI p. 787-859.

14. **Article sur l'Ulcère de jambe (ulcère dit variqueux)**, dans la Nouvelle Pratique Dermatologique. — En collaboration avec M. M. Favre. — T. V p. 431-445.

15. **Variations de la polypeptidémie chez des cancéreux traités par des injections intra-veineuses de sels complexes dérivés de la Vitamine C (ferriscorbones).** — En collaboration avec MM. F. Arloing, A. Morel, A. Josserand, M. Chambon et Mlle S. Cellière. (*In C. R. de la Soc. de Biol. Lyon*, 20 Janvier 1936).

16. **Action désinfiltrante des injections de ferriscorbone sur six cas de cancers gastriques sous le contrôle du gastroscope.** — En collaboration avec MM. F. Arloing, A. Morel et R. Chevallier (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 4 Février 1936).

17. **Nouvelles recherches sur les complexes organico-métalliques, solubles, de l'acide déhydrascorbique. Augmentation de leurs effets sur les cancers par**

variation des métaux. — En collaboration avec MM. F. Arloing et A. Morel (*Académie des Sciences*, séance du 17 Février 1936).

18. **Acide ascorbique et sclérose en plaques. Action sur un cas de sclérose en plaques d'injections intraveineuses de ferriscorbone magnésienne.** — En collaboration avec MM. J. Lépine, F. Arloing et A. Morel (*Soc. Méd Hôp. Lyon*, 10 Mars 1936).

19. **Action in vitro sur la coagulation sanguine de nouveaux sels complexes dérivés de la Vitamine C.** — En collaboration avec MM. F. Arloing et A. Morel (*In C. R. Société de Biol. Lyon*, 16 Mars 1936).

20 **Essais cliniques de chimio-thérapie anti-cancéreuse par injections intra-veineuses de sels complexes dérivés des acides l. ascorbique et déhydrascorbique (Vitamine C) Premier mémoire. Emploi de ceux de ces complexes comportant du fer associé à divers métaux (ferriscorbones).** — En collaboration avec MM. L. Bérard, F. Arloing et A. Morel (*In Journal de Médecine de Lyon*, 5 Avril 1936).

21. Thèse de M. Rozier (Lyon 1936). **Contribution à l'étude de la radiothérapie post-opératoire des cancers du sein. Discussion de la Roentgenthérapie prophylactique.**

Nouveaux Travaux

de

Cancérologie

(Etudes anatomo-pathologiques,
cliniques et expérimentales)

NOUVEAUX
TRAVAUX DE CANCÉROLOGIE

Nous avons consacré, ces trois dernières années, la majeure partie de notre activité à l'étude du cancer.

1º Notre Maître, M. Favre, a bien voulu nous demander de l'aider à rédiger, dans la nouvelle pratique dermatologique, les articles concernant **l'anatomie pathologique des tumeurs cutanées** malignes, conjonctives et épithéliales.

2º D'autre part, en étroite collaboration avec nos maîtres MM. Arloing et Morel, nous avons fait un très gros effort expérimental et clinique pour établir les bases d'une **chimiothérapie anticancéreuse.**

NOUVEAUX TRAVAUX DE CANCÉROLOGIE

I

Anatomie Pathologique

A. **Tumeurs épithéliales** (12)

Nous n'avons étudié que les tumeurs épithéliales malignes, à l'exception même de certaines formations épithéliales, telles que la maladie de Bowen, la maladie de Paget, et le groupe de ce que les auteurs italiens ont décrit sous le nom d'épithéliomatoses superficielles de la peau. Cette limitation qui nous a été imposée est d'ailleurs arbitraire.

Dans un chapitre d'historique, nous avons énuméré les nombreuses classifications des tumeurs malignes épithéliales et les bases sur lesquelles elles sont fondées. La plus connue de ces classifications est celle de Krompecher qui distingue, suivant les caractères cytologiques des cellules et suivant le point de départ des tumeurs :

a) DES ÉPITHÉLIOMAS SPINO-CELLULAIRES,
b) DES ÉPITHÉLIOMAS BASO-CELLULAIRES.

Depuis plusieurs années, sous des noms différents, c'est cette classification qui a été partout adoptée.

Elle est pourtant justiciable de critiques que nous avons exposées longuement dans notre travail.

Nous n'avons pas cru cependant devoir rejeter complètement la division en épithéliomas baso-cellulaires et spino-cellulaires, qui bien que non fondée pathogéniquement, garde encore une valeur clinique.

Nous nous sommes attaché à étudier la répartition des épithéliomas suivant les différents territoires cutanés, puis nous avons abordé l'étude des épithéliomas spino-cellulaires.

a) Epithéliomas Spino-cellulaires

Reprenant leur étude clinique sous la direction de notre maître, M. Favre, nous avons montré qu'à côté de la forme commune, l'ulcère cancroïdal infiltrant, d'autres aspects et d'autres évolutions de la lésion devaient être signalés.

Il en est ainsi des épithéliomas végétants, des épithéliomas cornés à formation exubérante, et, à l'opposé, de formes superficielles, très souvent méconnues, que l'on peut voir évoluer aussi bien sur les téguments que sur les muqueuses ; cette dernière notion, que l'on trouve insuffisamment signalée dans les traités et monographies, est d'un grand intérêt.

A propos de *l'évolution* de ces tumeurs, nous avons signalé l'intervention de certains facteurs de gravité : il en est ainsi de l'infection qui aggrave singulièrement le pronostic, soit des formes cutanées, soit plus encore des tumeurs développées sur les muqueuses.

L'étude histologique nous a permis d'apporter à l'appui d'une classification et d'une interprétation plus exactes des épithéliomas spino-cellulaires des données histologiques nouvelles : ces dernières nous ont été fournies par l'étude du chondriome des cellules épidermiques.

On connaissait jusqu'ici l'exoplasme filamenteux des cellules épidermiques, les filaments d'union, les épines intercellulaires qui ont fait donner leur nom à cette variété d'épithélioma. La connaissance d'autres formations figurées de la cellule épidermique est de date récente ; il en est ainsi de formations figurées, spiralées, entrevues par Herxheimer et dont la signification est restée très longtemps énigmatique. Elles existent non seulement dans la couche basale où on les avait signalées, mais dans toute la hauteur du corps muqueux de Malpighi ; on les voit au terme de leur évolution se transformer, se fragmenter pour constituer des corps figurés de la couche granuleuse ; ces filaments sont formés dans la couche périnucléaire de la cellule, ils se colorent par les méthodes mitochondriales et subissent d'intéressantes modifications dès que les conditions physiologiques de l'élément sont modifiées. Ces filaments représentent le chondriome de la cellule épidermique à évolution cornée. Ils doivent être étudiés parallèlement aux autres formations de la cellule épidermique si l'on veut bien comprendre l'histologie pathologique des tumeurs cutanées; ces filaments se retrouvent en effet plus ou moins modifiés mais très reconnaissables dans les épithéliomas spino-cellulaires.

Suivant les types qu'ils présentent, nous avons distingué :

1º *des épithéliomas dits typiques*, orthokératosiques, en faisant toutefois des réserves sur la signification de ce terme, toute cellule épidermique néoplasique étant par quelque côté atypique et de kératinisation anormale.

2º *des épithéliomas d'évolution atypique manifeste*, telles les tumeurs à kératinisation monocellulaire, les épithéliomas dyskératosiques, les épithéliomas à lobules dégénératifs. les tumeurs à petites cellules épidermiques brouillées, et, à l'opposé, les tumeurs à grosses cellules ne présentant que des formations exoplastiques réduites.

b) Epithéliomas dits baso-cellulaires.

Leurs formes cliniques, d'ailleurs très curieuses, ont été depuis très longtemps décrites. Nous avons particulièrement signalé

comme moins connues les formes ulcéreuses atypiques, à type de plaie atone, déjà entrevues par Dubreuilh, les formes végétantes simulant le botryomycome, les formes à éléments multiples disséminés (épithéliomatoses baso-cellulaires disséminées multiformes), les formes pagétoïdes.

L'histologie a été, ces dernières années, de la part de notre maître, M. Favre, l'objet de travaux qui ont contribué à modifier les conceptions jusqu'ici admises de cette variété si intéressante de tumeur.

Krompecher croyait ces épithéliomas dérivés de la cellule basale qu'il disait indifférenciée; l'expression est vague et inexacte, la cellule basale possède l'ensemble des caractères de la cellule épidermique, elle différencie un exoplasme fibrillaire, elle possède un chondriome spiralé qui est le même que celui des cellules épidermiques.

Les épithéliomas dits baso-cellulaires, par contre, n'ont pas ces caractères cytologiques, on n'y rencontre pas de filaments d'union, de nodules de Bizzozero, leur chondriome est différent du chondriome épidermique vrai ; *ces tumeurs ne proviennent pas de la cellule basale, mais d'autres formations annexes de l'épiderme*, de l'appareil pilo-sébacé, des glandes sudoripares. On voit donc que le terme de baso-cellulaire serait à remplacer avantageusement par un qualificatif indiquant le point de départ de la néoplasie.

Ces tumeurs sont souvent riches en pigments, et bien avant les travaux récents de B. Bloch, Dubreuilh avait bien vu ce qu'il appelle la forme mélanique du baso-cellulaire.

Non moins importante que celle des cellules même est l'étude du stroma, des modifications que subit le tissu conjonctif engagé dans la tumeur ; les formations dites cylindromateuses sont un des caractères histologiques des tumeurs baso-cellulaires.

c) Epithéliomas pavimenteux mixtes ou intermédiaires

Nous avons discuté la légitimité des titres que l'on peut invoquer en faveur de tumeurs de type intriqué spino et baso-cellulaire, ou d'épithélioma de type intermédiaire entre ces

deux grandes variétés ; admises par Darier, elles ont été contestées par d'autres observateurs. Il s'agit là de problèmes délicats d'histologie pathologique qui ne pourront être tranchés que par le perfectionnement des méthodes cytologiques. Nous pensons que ces formes mixtes ou intermédiaires sont moins fréquentes qu'on ne l'admettait autrefois, et qu'une analyse minutieuse fait souvent rentrer ces cas, en apparence atypiques, dans l'une ou l'autre des deux grandes classes de tumeurs cutanées.

d) Epithéliomas calcifiés

Le nom qu'elles portent d'épithéliomas nous a amené à étudier les tumeurs calcifiées décrites par Malherbe.

La conclusion de nos recherches est qu'il ne s'agit pas d'épithéliomas ; ces tumeurs sont toujours bénignes, ce sont en réalité des calcifications singulières d'éléments épithéliaux, dont rien ne prouve la nature néoplasique vraie.

Nous avons terminé l'étude des tumeurs cutanées épithéliales par une revue des travaux consacrés aux tumeurs des glandes sébacées, des glandes sudoripares ; cette étude nous a permis de confirmer certaines des notions que nous avons signalées plus haut, elle montre la variabilité des évolutions cliniques, et la nécessité de ne pas fermer à l'heure actuelle la classification.

B. **Tumeurs conjonctives** (13)

Elles sont beaucoup moins bien connues que les épithéliales ; nous nous sommes appliqué à montrer quelles sont les *difficultés de leur étude*. En effet, on n'a pas souvent l'occasion d'étudier ces tumeurs qui sont rares.

D'autre part, certaines tumeurs conjonctives cutanées ne sont que l'extériorisation de tumeurs profondes passées inaperçues et les observations doivent être soumises à de sévères critiques.

Enfin, des formations tenues longtemps pour des tumeurs reçoivent aujourd'hui une autre interprétation : il en est ainsi de l'affection classiquement connue sous le nom de Sarcomatose multiple hémorragique de Kaposi. Ces préliminaires sont indispensables avant toute étude sur les sarcomes.

Dans une *partie historique*, nous avons signalé les principales classifications de ces tumeurs, encore très sommaires, et nous avons été amené à en faire la critique.

Du point de vue clinique, elles reposent parfois sur très peu de faits (Unna) ; du point de vue histologique, elles sont encore trop souvent fondées sur des bases peu solides et insuffisantes, distinguant d'après la forme des cellules les sarcomes globo-cellulaires des sarcomes fuso-cellulaires.

Nous avons fait ensuite *l'étude analytique* des sarcomes, en rejetant délibérément tous les cas pouvant prêter à discussion.

Nous avons conservé la division en sarcomes fuso- et globo-cellulaires sous réserve des critiques que nous lui avons adressées.

Les sarcomes les mieux établis sont les sarcomes dits **fuso-cellulaires** dont nous avons décrit l'évolution clinique et les caractères histologiques. Dans ce groupe et souvent confondus avec eux nous avons souligné tout particulièrement *l'importance des sarcomes musculaires*, léiomyosarcomes surtout, les rabdomyosarcomes étant beaucoup plus rares. Certains sarcomes fuso-cellulaires à grosses cellules sont en réalité des *léiomyosarcomes*. Les sarcomes fuso-cellulaires peuvent être soit uniques, soit multiples, ces derniers rentrant dans le groupe des cas de sarcomatose ; dans ce groupe figurait le sarcome à éléments multiples de Kaposi : il doit en être séparé, et ce fait montre bien quelles sont les difficultés qui entourent l'interprétation des tumeurs conjonctives de la peau.

Les **sarcomes globo-cellulaires** sont plus rares, ou du moins prêtent davantage à la critique. Nous avons signalé l'existence de formes intermédiaires entre les tumeurs globo- et fuso-cellulaires.

Bon nombre de tumeurs dites globo-cellulaires nous ont paru provenir des histiocytes, cellules à flexions évolutives très

diverses, nous les désignons sous le nom *d'histiocytosarcomes.* Dans ce groupe nous faisons rentrer des tumeurs telles que les périthéliomes, les endothéliomes : cellules périthéliales et endothéliales n'étant que des cellules conjonctives temporairement adaptées. Nous avons discuté longuement les titres de tumeurs telles que les réticulo-endothéliomes, les lipo-sarcomes, les sarcomes polymorphes dont la ligne de séparation d'avec les granulomatoses malignes est imprécise, les myélo-sarcomes, les lympho-sarcomes.

Ces discussions, qui pour certaines tumeurs ne peuvent encore aboutir à une solution, sont indispensables. Il en est ainsi des angio-sarcomes dont quelques-uns ne sont pas des tumeurs (Kaposi), dont d'autres sont angiomateuses d'aspect plutôt que de structure. Les angiosarcomes vrais sont rares. Le *pronostic* du sarcome ne peut être fait qu'après examen complet du malade, on peut ainsi parfois déceler un point de départ profond, et prévoir une issue fatale.

Même en cas de tumeur cutanée primitive et isolée, le pronostic est grave, il est très difficile de prévoir si la guérison en sera définitive ou non. En effet, le *traitement* en est difficile ; alors qu'il existe certaines règles pour traiter les tumeurs épithéliales, on reste dans l'incertitude vis-à-vis du sarcome ; des fontes tumorales rapides et paraissant totales après radiothérapie, sont souvent suivies de récidives rapides.

En conclusion, tant au point de vue clinique qu'anatomopathologique et thérapeutique, les sarcomes cutanés, par suite de la rareté des cas, des difficultés de leur étude, de leur variabilité d'évolution, constituent un chapitre encore mal connu et où les réserves dominent plus que les affirmations.

NOUVEAUX
TRAVAUX DE CANCÉROLOGIE

II

Recherches Cliniques et Expérimentales

Chimiothérapie anti-cancéreuse par injection intra-veineuse de complexes organo-métalliques solubles, préparés à partir de la Vitamine C (acide ascorbique).

Nous avons fait avec nos maîtres, MM. Arloing et Morel, des recherches expérimentales et cliniques dont le début remonte à sept ans ; les résultats initiaux figurent dans la première partie de cet exposé de titres (p. 21 à 36) ; nos travaux actuels en sont la conséquence ; nous allons brièvement résumer comment cette question a évolué dans les trois dernières années ; nous en étudierons ensuite les bases chimiques, puis les applications expérimentales et cliniques. Ces recherches, qui ne sont pas achevées, mais en plein développement, ont exigé de nous un immense labeur, dont cet exposé ne peut être que le reflet insuffisant.

I. Evolution de la question

1° Après avoir étudié l'action de divers extraits surrénaux sur le cancer greffé des souris, nous avons vu que cette action était plus nette et plus constante en *injectant les protéines précipitées par le perchlorure de fer*. Sokolof, en Amérique, fit des constatations analogues.

2° Après de très nombreuses expériences pour isoler un élément actif, nous n'avons abouti qu'à des résultats infructueux : citons, parmi ces séries d'expériences négatives et pour la plupart non publiées, des essais sur l'action des protéines plus ou moins dégradées, sur celle du glutathion, puis sur celle du complexe fer-adrénaline, ce dernier produit étant obtenu à l'état sec et dénommé par nous « adrénoferrine » (1).

3° La découverte par Szent Györgyi de l'acide ascorbique (vitamine C) dans les surrénales nous fit penser que l'activité de nos extraits était sans doute liée à celle d'une combinaison ferroso-ascorbique. Dans cette hypothèse, une telle combinaison se ferait au sein des extraits aqueux surrénaux en présence de perchlorure de fer, et les protéiques entraîneraient dans leur précipitation la substance brunâtre résultant de la réaction chimique.

Nous avons donc été conduit à essayer l'action du perchlorure de fer sur l'acide ascorbique. Ces expériences ont été longues et difficiles, car ne pouvant pas encore nous procurer cette vitamine toute préparée, nous avons été obligé de l'extraire aux dépens de surrénales d'animaux de boucherie prélevées par nous-même aux abattoirs.

Ultérieurement, notre tâche a été simplifiée par la possibilité de nous procurer de l'acide ascorbique synthétique.

Au cours de ces travaux il nous fut possible de constater la réaction colorée violette fer-ascorbique, signalée déjà par les divers chimistes qui ont établi la constitution bi-énolique de l'acide ascorbique. Mais ce milieu réactionnel ne se prêtait pas à une utilisation thérapeutique ; nous avons donc été forcé de créer de toutes pièces une méthode de préparation et d'iso-

lement pour obtenir à l'état solide le complexe fer-acide ascorbique-sodium. Ce complexe se redissout facilement dans l'eau et peut être, par suite, aisément injecté.

4° Un obstacle s'est alors présenté à l'emploi de cette substance : dissoute et abandonnée dans l'eau, elle s'altère en quelques minutes ; mais nous avons pu constater qu'au contact des protéines du sérum elle est beaucoup plus stable, et que d'autre part, mélangée au sang, elle ne produit aucune coagulation et s'oppose au contraire plus ou moins à cette dernière (11,19) Ces constatations firent adopter pour les injections la voie intra-veineuse de préférence aux voies sous-cutanée ou intramusculaire.

L'emploi de cette substance sur l'animal, puis sur l'homme montra qu'elle avait une action frénatrice sur les tumeurs. Il n'en est pas de même de l'acide ascorbique qui nous est apparu expérimentalement favoriser le cancer (8). Il était donc nécessaire que cette action fut corrigée et inversée par des modifications chimiques appropriées.

5° Malheureusement, cette action ainsi corrigée s'accompagnait souvent d'œdèmes, surtout fréquents après radiothérapie.

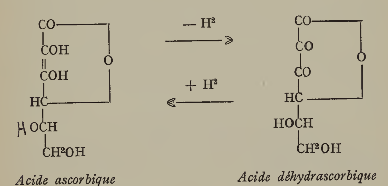
Nous avons alors pensé qu'à côté de l'action oxydo-réductrice exercée par l'association fer-ascorbique, l'influence du sodium n'était pas négligeable et qu'elle était peut-être responsable des infiltrats. Nous avons alors été conduit à remplacer en totalité ou en partie le sodium par d'autres métaux, potassium, calcium, magnésium, plomb, baryum, et même par des bases azotées, et nous avons vu que l'action des produits ainsi préparés variait suivant le métal adjoint au fer : telle l'action désinfiltrante des complexes calciques.

6° Nous aidant de l'expérience acquise nous avons pu créer des corps où le métal principal du complexe n'était plus le fer mais d'autres métaux.

II. Nature chimique des complexes organo-métalliques préparés à partir de la Vitamine C

On sait que l'on désigne en chimie sous le nom de complexes organo-métalliques des combinaisons où un métal, grâce à sa liaison avec certains groupements constitutifs d'une substance organique, y acquiert la propriété de n'être pas ionisable, ce qui entraîne sa dissimulation relative vis-à-vis de ses réactifs décelants habituels et ce qui le différencie des combinaisons salines. Notre maître, M. Morel, a analysé le produit résultant de la réaction du chlorure ferrique sur l'acide ascorbique, combiné lui-même au sodium. Cette étude chimique a montré que ce produit était constitué par un mélange de deux complexes, l'un où l'oxyde ferreux est lié au dérivé sodique de l'acide ascorbique, l'autre où l'oxyde ferroso-ferrique est lié au dérivé sodique de l'acide déhydrascorbique (premier produit d'oxydation réversible de l'acide ascorbique).

Il est donc possible d'obtenir deux sortes de complexes, l'une aux dépens de l'acide ascorbique lui-même, l'autre à partir de l'acide déhydrascorbique qui en dérive par oxydation réversible.



Acide ascorbique *Acide déhydrascorbique*

Ces deux complexes ont pu être isolés et préparés séparément : le premier, obtenu avec l'acide ascorbique, est coloré en violet

intense ; le second, obtenu avec l'acide déhydrascorbique, est de couleur jaune. Tous deux sont solubles dans l'eau.

En outre, on est arrivé, tout en conservant le fer comme clef de voûte des édifices moléculaires, *à remplacer tout ou partie du sodium*, métal qui joue le rôle d'élément solubilisant dans l'eau, par d'autres métaux venant s'incorporer dans ces complexes conformément aux lois des valences et co-valences, quelle que soit la valeur des poids atomiques.

Enfin, il a été possible de *remplacer le fer comme clef de voûte du complexe par d'autres métaux*; nous avons déjà créé, et, pour la plupart d'entre eux, expérimenté, des complexes à partir du cuivre, du titane, du zinc, du nickel, du cobalt, du manganèse, du chrome et de l'aluminium.

III. Résultats expérimentaux sur les animaux.

L'altération rapide de ces substances quand elles sont dissoutes et abandonnées dans l'eau nous a fait rechercher des animaux facilement injectables par voie intra-veineuse.

C'est pour cette raison que nous avons choisi une souche de tumeur testiculaire transplantable du lapin, dont nous sommes redevable à MM. Lacassagne et Nyka, qui nous l'ont fournie avec beaucoup d'obligeance.

Nos premiers essais chimiothérapiques ont été réalisés en nous servant du produit d'action du chlorure ferrique sur l'acide ascorbique en combinaison sodique (5). Ultérieurement, les analyses ont montré qu'il s'agissait de la juxtaposition, en proportion très variable, de deux complexes, l'un très réducteur, coloré en violet intense, complexe ferreux, l'autre très peu réducteur, jaune, complexe ferroso-ferrique : le premier, nous l'avons vu, étant obtenu aux dépens du dérivé sodique de l'acide ascorbique lui-même, le second se faisant à partir de l'acide déhydrascorbique, premier produit d'oxydation réversible de l'acide ascorbique.

Chacun de ces deux complexes a été essayé séparément sur l'animal.

Le complexe réducteur violet, ferreux, n'a pas eu de résultat favorable : il provoque de grands œdèmes péri-focaux qui favorisent la dissémination lymphatique du cancer. Par contre le complexe jaune ferroso-ferrique a manifesté une action inhibitrice, à condition de faire un traitement précoce, avant l'apparition des métastases viscérales.

Il nous a été nécessaire, pour confirmer notre opinion, de faire un certain nombre d'expériences consécutives, car cette étude comporte de nombreuses difficultés. En effet, l'évolution de cette tumeur est capricieuse, variable d'une série à l'autre, et, dans la même série, d'un animal à l'autre. Il est toujours possible, à la phase initiale de l'évolution, d'observer des guérisons spontanées, surtout chez les animaux ayant dépassé un certain poids.

Compte tenu de tous ces facteurs, nous avons pu constater chez les animaux traités une évolution moins rapide et un pourcentage de guérisons plus grand.

Outre ce dérivé ferrico-sodique, nous avons essayé l'action d'autres complexes : tout d'abord du complexe ferrico-calcique ; il nous a permis d'observer des désinfiltrations rapides, et, les premiers jours, une diminution de volume des masses testiculaires : mais cette action ne s'est pas maintenue et le pourcentage des guérisons chez les traités n'a pas été supérieur à ce que l'on a observé chez les témoins. Cette action désinfiltrante rapide, mais transitoire, du dérivé calcique, correspond tout-à-fait, nous le verrons, à ce que l'on constate cliniquement.

Par contre, il y a discordance entre l'expérimentation et la clinique en ce qui concerne l'action des complexes ferrico-plombo-sodique et ferrico-barytico-sodique.

Nous aurons l'occasion de voir plus loin que le complexe ferrico-plombo-sodique a une action évidente sur certaines formes de cancer chez l'homme.

Nous pouvions croire qu'il en serait de même chez l'animal, d'autant plus que l'action heureuse du plomb a été maintes fois signalée vis-à-vis des cancers expérimentaux : contrairement à notre attente, il n'en a rien été. Il faut arriver, pour exercer une action, à injecter des doses juxta-toxiques.

Il est possible qu'on puisse expliquer cette carence d'action par la phlogose périfocale que provoque le complexe ferrico-plombo-sodique. On conçoit qu'une telle congestion péritumorale puisse favoriser la dissémination du cancer testiculaire du lapin, qui se fait par métastases lymphatiques avec une très grande rapidité.

Le complexe ferrico-barytico-sodique paraît d'action un peu plus favorable. Quant à l'acide ascorbique lui-même en combinaison sodique, il est nettement favorisant pour le cancer expérimental (8).

Nos constatations concordent à ce propos avec celles de plusieurs autres auteurs. En particulier, nous avons remarqué, chez les animaux cancéreux traités par injection intraveineuse d'acide ascorbique en combinaison sodique, des métastases hépatiques d'une extraordinaire intensité que nous avons appelées « foie cancéreux ascorbique ».

De nombreux complexes nous restent à essayer chez l'animal : complexes au titane, au zinc, au cuivre (un dérivé cuprique de l'acide ascorbique a été essayé (8) mais il s'agissait d'un sel et non d'un complexe), au cobalt, au manganèse, au nickel.

Tous ces complexes sont faits, mais, malgré tous nos efforts, n'ont pas encore pu être essayés sur l'animal de façon suffisamment démonstrative.

La nécessité de faire des essais répétés de toxicité avant de passer à l'application animale puis humaine, l'obligation de répéter les expériences, empêchent d'aller vite.

IV. **Résultats cliniques.**

L'action est variable suivant la nature du complexe et selon la forme histologique des tumeurs traitées.

A. Action des différents complexes

1° *Le complexe ferreux de l'acide ascorbique en combinaison sodique* a la propriété de très fréquemment déterger et désodoriser les lésions néoplasiques bucco-pharyngées ; il a l'inconvé-

nient de provoquer souvent des œdèmes périfocaux, en particulier chez les malades antérieurement soumis à l'action des agents physiques.

Son emploi ne doit pas être prolongé.

2° *Le complexe ferroso-ferrique de l'acide déhydrascorbique en combinaison sodique* possède également, bien qu'à un degré moindre, la capacité de déterger et désodoriser les tumeurs ; il expose moins aux œdèmes péri-focaux.

3° *Le complexe calcique de l'acide déhydrascorbique* n'expose pas aux œdèmes, il est au contraire très désinfiltrant, mais d'action limitée dans le temps.

4° *Le complexe ferrico-plombo-sodique de l'acide déhydrascorbique* nous paraît avoir, tout au moins pour certains types de tumeurs, une action plus profonde que celle des dérivés précédents. Mais il provoque des appels leucocytaires qui contre-indiquent son emploi vis-à-vis des ganglions.

5° *Le complexe ferrico-barytico-sodique de l'acide déhydrascorbique* semble susceptible d'exercer une action de fond plus soutenue.

A propos de ces complexes, on peut souligner le fait curieux suivant : c'est que le métal accompagnant le fer agit à des doses extraordinairement faibles. En effet, la dose habituelle de 2 cg. 5 de dérivé sodique ou calcique ne représente respectivement que 3 milligr. de sodium ou de calcium, et cette quantité si faible de métal est cependant suffisante pour entraîner, dans le premier cas, une infiltration, dans le second une désinfiltration de l'aire péri-focale.

Cette action à doses minimes, vraisemblablement explicable par l'état spécial des métaux, constitue une des particularités les plus curieuses de ces corps.

Indépendamment des complexes ferriques ci-dessus, nous en avons employé plusieurs autres : cupriques, titaniques, qui paraissent être intéressants mais dont l'application est de date trop récente pour que nous puissions avoir une opinion valable à leur sujet.

B. Résultats sur les tumeurs

Ils sont très variables vis-à-vis des divers néoplasmes (20).

1) *Tumeurs très peu influencées par le traitement* :

Ce sont les tumeurs baso- et spino-cellulaires. On observe pourtant à leur niveau, suivant le complexe employé, une désinfiltration (complexe calcique) ou bien une désodorisation et une détersion plus ou moins marquées (complexe sodique) ; parallèlement à ces modifications tumorales on observe très souvent de notables améliorations fonctionnelles et le relèvement de l'état général. Mais on ne fait que retarder plus ou moins l'évolution néoplasique.

Il existe pourtant certains faits qui nous indiquent que l'action sur ces tumeurs existe, bien que seulement ébauchée : c'est ainsi qu'en témoigne la recherche des polypeptides du sérum sanguin, dont le taux augmente considérablement dans de nombreux cas, à la suite des injections (15) ; cette augmentation est parallèle à l'amélioration fonctionnelle observée et manque quand on n'a rien obtenu comme effet sur la tumeur.

2) *Tumeurs nettement influencées par le traitement*

a) *Tumeurs conjonctives*

L'action sur ces néoplasmes a pu être mise en évidence par des biopsies successives prélevées sur un malade porteur d'un sarcome fusiforme du pharynx avec très vaste ulcération sphacélique. Cette dernière fit *partout* place, sous l'influence du traitement, à des bourgeons rosés, *tous recouverts de muqueuse* et dont la formule histologique, s'était profondément modifiée, se rapprochant du fibrome. Dans le cas particulier, il y a lieu de spécifier que l'aspect de la lésion se transforma *sur toute sa surface*, pour répondre à l'objection fréquemment faite que la différence tissulaire entre deux biopsies successives s'expli-

querait par une prise faite en deux points différents de la tumeur.

On tenta de réséquer à la pince ces bourgeons d'apparence bénigne, mais peu à peu, sous l'influence des exérèses successives, on assista à une nouvelle transformation maligne de la tumeur : de nombreuses biopsies pratiquées lors de chaque ablation de tissu, montrèrent une réapparition lentement progressive de la malignité.

Nous communiquons ci-contre les microphotographies de deux biopsies recueillies chez ce malade avant le traitement (fig. 1) et en cours de traitement (fig. 2).

Chez un autre malade porteur d'un réticulo-sarcome du pharynx avec énorme œdème du cou, des injections de complexe ferrico-calcique firent rétrocéder l'œdème en dix jours et permirent de pratiquer alors, dans de bonnes conditions, une radiothérapie efficace sur la lésion.

b) *Tumeurs épithéliales*

Les néoplasmes de l'estomac, et, pour certains d'entre eux, du sein, (épithéliomas atypiques) paraissent plus sensibles à la chimiothérapie par complexes métallo-ascorbiques. En ce qui concerne tout d'abord les *tumeurs gastriques*, certaines affirmations sont possibles ; nous avons constamment observé des diminutions considérables des masses tumorales, la désinfiltration des parois gastriques sous le contrôle de la gastroscopie (16), et, parallèlement une grande sédation des troubles fonctionnels avec amélioration de l'état général.

Par contre il nous est impossible de savoir dans quelle mesure nous pouvons agir sur la tumeur même et de quelle durée seront les survies.

Notre cas le plus ancien ne date que de sept mois : il s'agissait d'une malade atteinte de néoplasme pylorique inopérable, vomissant chaque jour, qui actuellement ne vomit plus, a repris 4 kilogs, et est capable de faire chaque jour plusieurs kilomètres à pied pour venir à l'hôpital.

Ce que nous savons actuellement d'après la quinzaine de cas traités, c'est que nous agissons certainement au niveau de la

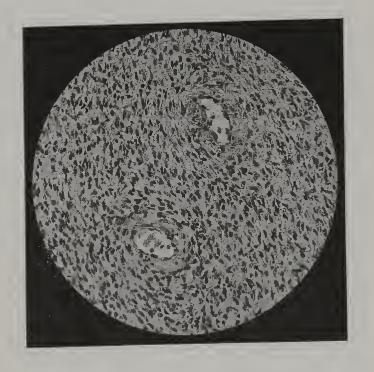


Fig. 1. — Sarcome fusiforme du pharynx avant traitement.

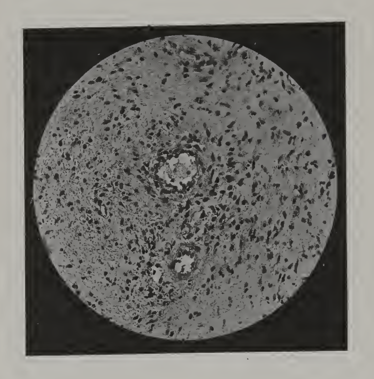


Fig. 2. — Même tumeur en cours de traitement par complexe ferroso-ferrique de l'acide déhydrascorbique en combinaison sodique. Evolution vers le fibrome de la formule histologique.

tumeur en diminuant considérablement son volume et en supprimant la gastrite péri-tumorale. Ces constatations nous font espérer pouvoir améliorer les conditions de l'acte opératoire, pour les cancers du pylore en particulier, et également diminuer dans de très fortes proportions les accidents pulmonaires post-opératoires.

Nous nous croyons autorisé à avoir ces espérances ; par contre la plus grande prudence s'impose pour juger de l'action cancéricide ; seul le recul du temps permettra de répondre à cette question.

En ce qui concerne les *cancers du sein*, nous avons peu de prise sur les formes squirrheuses. Par contre, on exerce une action certaine sur les tumeurs à formule histologique d'épithélioma atypique à stroma nul ; cet effet est d'ailleurs variable.

Une énorme tumeur inopérable du volume des deux poings (épithélioma atypique) s'est nécrosée puis cicatrisée sous l'influence des injections ; mais trois mois après un nodule de même formule histologique a dû être enlevé de l'autre sein ; les injections ont été alors reprises et nous ne savons quel sera le pronostic lointain .

Chez une malade antérieurement opérée (épithélioma atypique) une grosse adénopathie axillaire du volume d'une amande verte a disparu ; mais ce résultat ne date que de quatre mois.

Par ailleurs on a observé des améliorations n'allant pas jusqu'à guérison.

C) Action sur les Ulcérations dystrophiques consécutives a un traitement curie ou radiothérapique.

On connaît ces ulcérations atones, tapissées d'une sorte d'étoupe blanchâtre, qui sont rebelles à la cicatrisation et souvent extrêmement douloureuses.

Plusieurs fois nous avons pu agir très favorablement sur de telles lésions et soulager dans un bref délai des malades qui souffraient jour et nuit.

D. Contre-indications

1° Dans l'état actuel des choses, on n'est pas autorisé à utiliser cette méthode à la place des thérapeutiques classiques vis-à-vis de malades qui peuvent bénéficier de ces dernières.

2° Il est dangereux de faire des traitements insuffisants comme durée.

3° La tuberculose pulmonaire concomitante constitue une contre-indication.

4° La notion d'un traitement radio- ou curie-thérapique pratiqué peu de temps auparavant doit inciter à la prudence.

5° La grande extension des lésions, la cachexie du malade, l'infection locale très marquée sont autant de contre-indications relatives, qui peuvent céder devant des indications majeures : troubles fonctionnels menaçant la vie à bref délai, et surtout, intensité des douleurs.

V. Mécanisme d'Action.

Diverses hypothèses peuvent être faites : il peut s'agir :

1° *de propriétés oxydo-réductrices* mises en évidence par Szent Gyorgyi lui-même dans l'acide ascorbique, propriétés que la présence du fer métal, susceptible de perdre ou de récupérer un électron, viendrait renforcer.

2° *de propriétés activantes sur les actions fermentaires intra-cellulaires*, dues à la constitution stéréochimique de la vitamine C qui lui permettrait de s'adapter à celle des substances en présence dans les phénomènes enzymatiques.

En effet, on sait que deux éminents bio-chimistes, Von Euler et P. Karrer ont constaté l'action activante de l'acide ascorbique in vitro sur les ferments digestifs intra-cellulaires des organes normaux. De plus, ces savants ont vu que cette action était renforcée par l'addition de proportions convenables d'ions fer ou calcium (V. Euler, P. Karrer et Zehender, Helvetica chimica acta, 1934 t. 17, p. 157).

Différentes expériences sont actuellement en cours aux laboratoires de médecine expérimentale d'une part, de chimie organique d'autre part, pour étudier l'action activante des complexes métallo-ascorbiques sur des processus fermentaires très divers : catepsines, levures, coli-bacille, etc...

Peut-être une pathogénie fermentaire expliquerait-elle que nous agissions mieux sur les cancers glandulaires.

3° il peut s'agir enfin *d'actions toxiques propres appartenant aux métaux ou amines incorporés dans les complexes.*

De ces trois actions : oxydo-réductrice, modificatrice des phénomènes fermentaires, toxique par les métaux, quelle est la principale ? Nous ne pouvons encore répondre à cette question. Nous ne pouvons non plus affirmer qu'il s'agit d'une action spécifique sur la cellule cancéreuse.

Nous espérons que nos recherches en cours nous permettront de sortir de notre réserve.

VII. **Conclusion.**

En somme, *cette méthode ne change actuellement rien aux indications classiques*. Dans les limites que nous venons de tracer avec une scrupuleuse exactitude, elle peut, dès maintenant, être utile. Encore ne faut-il pas lui demander plus qu'elle ne saurait donner. Elle représente un appoint pour le présent, et, à notre avis, pour l'avenir, une espérance.

D'ailleurs, toutes les opinions que nous venons de donner sont sujettes à revision ; elles se modifieront sous la double influence de la clinique et de la chimie.

NOUVEAUX
TRAVAUX DE CANCÉROLOGIE

III

Evolution du Cancer greffé sur les tissus préalablement irradiés

Ces expériences ont été faites avec la collaboration de MM. Ponthus et Rozier ; elles sont exposées dans la thèse de ce dernier (21).

Des lapins préalablement irradiés ont reçu des greffes testiculaires. Leur évolution a été très nettement différente de celle des témoins. Il convient toutefois, ici comme précédemment pour nos essais chimiothérapiques expérimentaux, de faire quelques réserves, en raison de la variabilité évolutive de ce cancer et de la possibilité, chez certains animaux ,de guérisons spontanées.

Nous avons observé les faits suivants :

1º *Chez les lapins irradiés au niveau des testicules, l'évolution locale de la tumeur est analogue à celle des témoins*. Les métastases par contre sont un peu plus marquées.

2° Chez les lapins qui ont reçu une *irradiation générale*, on constate une *évolution nettement plus rapide* de la tumeur et une *généralisation particulièrement précoce et intense ;* certains animaux succombent même à une véritable granulie néoplasique.

3° En laissant s'écouler un certain temps (plus de deux mois) entre l'irradiation et la greffe, l'évolution des animaux irradiés redevient analogue à celle des animaux témoins, *l'action favorisante de l'irradiation disparaît.*

Ces constatations concordent, en ce qui concerne les métastases, avec celles de Grynkraut sur les tumeurs du rat ; en effet, cet auteur vit que les généralisations étaient favorisées par les irradiations antérieures ; mais par contre, le développement de greffon lui-même paraissait inhibé.

Cette différence entre les évolutions du greffon sur terrain irradié, chez le rat d'une part et chez le lapin d'autre part, tient sans doute à la possibilité d'extension très rapide du cancer du lapin par les voies lymphatiques du cordon : cette tumeur étant en quelque sorte métastatique d'emblée.

Etudes expérimentales sur les Lésions vasculaires

ÉTUDES EXPÉRIMENTALES SUR LES LÉSIONS VASCULAIRES

Recherches sur l'action cardio-rénale, par voie intra-veineuse, d'un dérivé ferrique de l'adrénaline. Application possible à la pathogénie des scléroses artérielles et des dilatations dites idiopathiques du coeur.

Nous nous sommes demandé, en présence des dilatations dites primitives ou idiopathiques du cœur, et de certaines scléroses viscérales, si on ne pouvait pas en rendre responsables certains dérivés adrénaliniques.

Les idées soutenues par notre maître M. Paviot, dans la thèse de son élève Chevallier (1), nous avaient encouragé à chercher une cause humorale de ces scléroses, et également des hypertrophies dites primitives du cœur.

Ayant pu obtenir un dérivé ferrique de l'adrénaline, coloré en bleu et soluble dans l'eau (dérivé de nature probablement quinonique) nous avons essayé quelle était, chez le lapin, par voie intra-veineuse, son action cardio-rénale (2, 3).

(1) Thèse de Chevallier, Lyon 1928.

I. *Préparation du produit.*— Ce dérivé que, pour plus de commodité, nous appellerons « adrénoferrine » se prépare en ajoutant goutte à goutte à 1 gr. d'adrénaline cristallisée lévogyre 20 cc. d'une solution au 1/100e de perchlorure de fer et de l'eau ammoniacale au 1/100e en quantité suffisante (5 cc. environ) pour maintenir la coloration violette et éviter tout passage de la réaction de Vulpian à la coloration verte qui se produit en milieu acide.

La masse pâteuse ainsi obtenue est desséchée dans le vide sulfurique, puis, après broyage, mise en suspension dans de l'alcool contenant 2 p. 1000. d'acide tartrique et laissée en contact pendant plusieurs heures avec ce solvant. Après plusieurs répétitions de ce lavage, jusqu'à ce que la liqueur alcoolique ne donne plus de coloration rose par addition d'acétate de soude et de sublimé (réaction de Bailly), on sépare par centrifugation un produit bleu insoluble dans l'alcool, qui se trouve débarrassé par ce moyen de l'adrénaline non transformée. L'acide tartrique est éliminé par un dernier lavage à l'alcool. La substance ainsi obtenue est séchée à la cloche à vide et conservée à l'abri de la lumière.

Ce produit bleu est extrêmement soluble dans l'eau, insoluble dans les solvants organiques. Il donne à l'analyse élémentaire les résultats suivants p. 100 : C 41,90 - N 5,60 - H 5,50 - Fe 11,50 - O 35,50.

Soit par conservation prolongée à l'air et à la lumière, soit plus rapidement en solution aqueuse, ou par traitement par l'alcool bouillant, ce produit bleu d'oxydation de l'adrénaline se transforme en un produit noir insoluble dans l'eau et contenant 2,6 p. 100 d'azote et 16,02 de fer. Cette transformation est réversible, car l'adrénaline délayée dans l'eau et triturée avec ce produit noir redonne le produit bleu.

II. *Etude expérimentale sur le Lapin.* — Nos recherches poursuivies sur trois séries de lapins comprennent respectivement 9, 16 et 18 animaux.

Nous avons d'abord établi que l'adrénoferrine est douée d'une toxicité environ 4 fois moins forte que celle de l'adrénaline. En

effet, les essais de toxicité ont montré que la dose juxta-toxique sur le lapin, par voie intraveineuse, était de 1/20e de mgr. par kgr. pour l'adrénaline et de 1/5e de mgr. par kgr. pour l'adrénoferrine.

La première expérience comprenait 4 séries d'animaux : 2 témoins, 3 sujets pour l'adrénoferrine, 2 pour l'adrénaline, 2 pour le tartrate ferrico-potassique injecté en quantité correspondant au fer contenu dans l'adrénoferrine.

La deuxième expérience ne comportait pas d'animaux injectés avec un sel de fer, ce dernier s'étant révélé précédemment tout à fait indifférent. Elle fut malheureusement beaucoup moins démonstrative que la précédente en raison d'une épidémie de diarrhée estivale dont souffrirent tous les animaux et à laquelle plusieurs succombèrent.

Une troisième expérience vint confirmer la première avec trois séries de 6 animaux (adrénoferrine, adrénaline, témoins).

Suivant les lots et les expériences, les injections furent quotidiennes et groupées respectivement en 50, 60 et 45 jours. La moitié de la dose était injectée par voie intraveineuse (soit 1/10e de mgr. d'adrénoferrine et 1/40e de mgr. de chlorhydrate d'adrénaline dans 0,5 cc. d'eau), l'autre moitié par voie sous-cutanée, dans le but d'obtenir une action plus prolongée.

a) *Constatations sur les sujets vivants.* — Chaque injection d'adrénoferrine ralentissait considérablement le cœur sans qu'il y eût de différence avec l'action bradycardique de l'adrénaline.

Après 10 injections quotidiennes, on put constater, avant de pratiquer l'injection d'adrénoferrine, que le cœur demeurait nettement ralenti et donnait à chaque systole un ébranlement très marqué de la paroi précordiale.

Les animaux témoins, ainsi que ceux traités avec le tartrate ferrico-potassique, ne présentaient nullement ce phénomène, alors qu'il s'observait à l'état d'ébauche chez les lapins recevant l'adrénaline.

A la fin de la première expérience, on prit, avec la collaboration du Dr Veil, des tracés électrocardiographiques qui montrèrent, chez les animaux ayant reçu l'adrénoferrine, une dimi-

nution très marquée dans la hauteur du complexe ventriculaire et, dans un cas, de l'arythmie.

La seconde fois par contre, rien de net ne fut observé. Il est vrai que cette expérience ne se déroula pas normalement.

Nous regrettons d'avoir été dans l'impossibilité matérielle de poursuivre ces observations particulières, aussi nous abstiendrons-nous de conclure à leur propos.

b) *Résultats d'autopsies.* — Après sacrifice des animaux, et examen immédiat des organes, *nous avons d'abord et surtout été frappés de l'état du cœur des animaux traités par l'adrénoferrine. Chez eux, ce viscère présentait un aspect très particulier : la paroi myocardique était flaccide, hypotonique, plissée de nombreuses rides, surtout au niveau du cœur droit.*

Les cœurs furent soigneusement pesés et leur volume apprécié aussi exactement que possible, en les immergeant dans une éprouvette graduée pleine d'eau. Au préalable, les deux ventricules étaient remplis d'eau sous une pression constante, puis on ligaturait l'aorte et l'artère pulmonaire. L'aorte fut ouverte sur toute sa longueur pour y déceler l'athérome, les reins furent pesés et soigneusement examinés ainsi que les poumons. On dosa l'urée du sang. Nous avons constaté ce qui suit :

1°) Il n'existait pas d'hypertrophie cardiaque décelable par la pesée, aussi bien après traitement par l'adrénoferrine que par l'adrénaline, alors qu'on admet pourtant classiquement que les traitements prolongés par l'adrénaline intraveineuse peuvent donner une certaine hypertrophie du cœur.

2°) Par contre, on notait une dilatation du cœur chez les animaux traités par l'adrénoferrine comparativement aux témoins et aux lapins ayant reçu l'adrénaline. Cette dilatation évidente va de pair avec l'hypotonie et la flaccidité cardiaques décrites précédemment.

3°) On a constaté dans les trois séries d'expériences un taux d'urée et d'azote total non protéique du sang plus élevé chez les animaux traités par l'adrénoferrine que chez les témoins non

traités, tandis que les lapins ayant reçu de l'adrénaline présentaient un taux intermédiaire.

4°) L'examen des reins des sujets d'expérience a donné les résultats suivants :

On connaît les lésions cunéiformes dites « spontanées » chez le lapin, bien décrites, en particulier par Leiter (1*) : foyers triangulaires à base corticale, infiltration inflammatoire interstitielle avec lésions des tubuli, les glomérules étant relativement indemnes. Ces altérations ne provoquent généralement aucune azotémie.

Nous avons retrouvé cette lésion chez des lapins appartenant indistinctement à toutes nos séries d'expériences : adrénoferrine, adrénaline et témoins. Chez tous également, nous avons observé des îlots inflammatoires intraparenchymateux périvasculaires, et une sclérose vasculaire légère et variable.

Il n'existe donc pas, chez nos animaux traités, de lésion spécifique, non observable chez les témoins. Cependant, nous croyons devoir signaler les points suivants : 1°) le pourcentage des lésions est plus fort chez les sujets traités par l'adrénoferrine (64 p. 100) que chez ceux traités par l'adrénaline ou chez les témoins (30 p. 100) ; 2°) les nodules intra-parenchymateux accompagnent toujours chez les témoins des lésions en bande cunéiforme du type « spontané », tandis que, dans la moitié des lésions observées chez les animaux traités par l'adrénoferrine ou par l'adrénaline, nous avons trouvé ces petits îlots inflammatoires « en rein sain » sans aucune bande de néphrite cunéiforme associée ; ces nodules sont dispersés au hasard dans le rein, mais sont plus abondants à l'union des zones corticale et médullaire ; 3°) les animaux ayant présenté un grand nombre de ces îlots inflammatoires disséminés sans lésion associée du type spontané sont ceux chez lesquels nous avons constaté une azotémie relativement forte.

---

(1) L. Leiter. *Arch. of intern. med.*, 1924, p. 611.

En résumé :

1°) l'action prolongée de l'adrénoferrine sur l'organisme du lapin provoque une dilatation du cœur sans hypertrophie myocardique, et de fréquents nodules inflammatoires rénaux avec hyperazotémie constante ;

2°) cette action de l'adrénoferrine n'est pas d'une nature complètement différente de celle de l'adrénaline ;

3°) il est possible que, dans la physiologie pathologique de l'homme, de telles dégradations quinoniques puissent se produire et aboutir à des effets analogues à ceux que nous avons créés expérimentalement. Peut-être se rattachent-elles aux observations cliniques de myocardie pigmentaire récemment signalées par de Gennes. (1)

---

(1) L. de Gennes, J. Delarue et R. de Véricourt : Le syndrome endocrino-hépato-cardiaque (Etude des cirrhoses pigmentaires avec infantilisme et myocardie), *in Presse Méd.* 7 *Mars* 1936.

ÉTUDE DE L'ULCÈRE DE JAMBE

(Rôle de l'angiodermite comme lésion pré-ulcéreuse)

Nous avons étudié, avec notre maître M. Favre, cette lésion depuis longtemps connue, importante par sa fréquence, et par la gravité des lésions que sa prolongation est susceptible de créer (4) (14). Nous avons rapporté les travaux d'ailleurs fort intéressants qu'elle a suscités particulièrement en France (Broca, Jeanselme, Reclus, Quénu). Malgré ces études, nombre de points restent obscurs, concernant les modes de début, le mécanisme physio-pathologique, l'étiologie et le traitement.

Nous ne signalerons que les points sur lesquels nous avons apporté les résultats de nos observations personnelles. Le premier point sur lequel nous avons attiré l'attention est le mode de début. Peu de précisions existaient sur ce sujet. Les constatations de M. Favre l'ont conduit à établir que l'ulcère se développe en règle générale sur des *téguments modifiés par des lésions d'Angio-dermite pigmentée purpurique qui aboutissent à des ruptures vasculaires avec hémorragies interstícielles répétées* engendrant la surcharge du derme en pigment sanguin.

Ces téguments devenus fragiles vont pouvoir facilement s'excorier sous l'influence du plus minime traumatisme.

L'ulcération ainsi constituée n'a aucune tendance à guérir spontanément.

L'angio-dermite prend ainsi la valeur d'une lésion pré-ulcéreuse. La localisation aux membres inférieurs de cette lésion s'explique par des causes mécaniques.

L'ulcère une fois constitué, la porte est ouverte aux infections secondaires, tout particullèrement streptococciques, sur la gravité desquelles nous avons insisté.

Les lésions ne sont pas limitées à la peau et au tissu cellulaire, c'est parfois tout le segment de membre, y compris le squelette, qui y participe. Les lésions osseuses peuvent être précoces, nous les avons maintes fois constatées au stade préulcéreux.

L'ulcère qui est classiquement dit variqueux, peut en effet coïncider avec des varices, mais souvent aussi existe sans elles ; sans doute *des lésions vasculaires accompagnent constamment l'ulcère mais il s'agit d'une atteinte histologique des vaisseaux bien plus que d'ectasies veineuses macroscopiques.*

Quel est le primum movens de la dermite pigmentée purpurique, qui, nous l'avons vu, est la matrice de l'ulcère ? En dehors des éléments mécaniques, qui localisent, mais ne créent pas la lésion, nous avons insisté, pour bien établir sa pathogénie, sur la nécessité d'examiner soigneusement le porteur de l'ulcère tout autant que l'ulcère lui-même : ce dernier a été trop étudié isolément jusqu'ici, alors qu'il fait souvent partie d'un syndrome clinique.

On rencontre fréquemment chez de tels malades des lésions viscérales diverses, cardiaques, cardio-vasculaires, cardio-rénales, nerveuses, hépatiques : dans ce dernier cas, *nous avons montré que la dermite pigmentée pouvait affecter le type purpurique* (4).

Toute pathogénie doit donc comprendre non seulement la genèse de l'ulcère, mais l'étude des lésions viscérales associées.

La syphilis paraît jouer un rôle de premier plan dans la détermination de ces syndromes, sans que pourtant cette pathogénie puisse être considérée comme exclusive.

Une telle conception a des corollaires thérapeutiques : la cure de l'ulcère doit être très éclectique, et comprendre non seulement tous les traitements locaux (y compris les méthodes ambulatoires) mais les thérapeutiques générales qui concourent à la cicatrisation des lésions et en préviendront les récidives.

Ainsi la question de l'ulcère a heureusement quitté le domaine de la dermatologie pure pour devenir une grande question de médecine ; et ce sujet, qui paraissait sans intérêt, prend au contraire un vif relief à la lumière de la pathologie générale.

Action des complexes métallo-ascorbiques sur les processus fermentaires normaux ou pathologiques (en dehors du Cancer).

---

a) Activation des Catepsines

M. Badinand, assistant de M. Morel, a bien voulu ,sur notre prière, étudier l'action fermentaire de nos complexes.

On peut résumer de la façon suivante les résultats qu'il a obtenus en cherchant quel était le *rôle des complexes métallo-ascorbiques comme activateurs des catepsines.*

En suivant la technique de Von Euler, Karrer et Zehender (Helvetica 1934 T. 17 p. 157) pour l'étude de l'activation des catepsines, M. Badinand a : 1° étudié l'action de certains métaux Mg, Ba, Ti, Pb, Zn, et 2° comparé l'action de tous ces métaux introduits soit à l'état d'ions, soit sous forme de complexes organo-métalliques solubles dérivés de l'acide ascorbique ou déhydrascorbique.

Il a constaté : 1° que les ions Ba, Mg, Ti, Pb n'ont pas d'action sur l'activation des catepsines par l'acide ascorbique ; 2° que les ions Zn activent ce phénomène d'une manière comparable aux ions Fe et Ca ; 3° que l'acide déhydrascorbique ne possède aucune action activante sur la protéolyse par les catepsines ; 4° que tous *les métaux ci-dessus, sous forme de complexes*

solubles, soit ascorbo- soit déhydrascorbométalliques, possèdent une action activante surtout en présence de vitamine C.

Le cuivre lui-même qui est inhibiteur sous forme ionisable, possède une action activante lorsqu'il est sous forme dissimulée dans le complexe.

Les résultats obtenus avec le Zinc montrent sa grande activité soit sous forme ionisable, soit sous forme de complexe et confirment ainsi, sur ce point particulier, le rôle biologique de ce métal, mis en évidence par G. Bertrand.

b) Action sur la coagulation sanguine in vitro (11, 19)

Cette étude nous a permis de mettre en évidence *l'action anti-coagulante in vitro des complexes ascorbo-métalliques.* Le retard de la coagulation est plus marqué avc les complexes de l'acide ascorbique qu'avec ceux de l'acide déhydrascorbique. D'autre part, les résultats varient suivant le métal qui oriente le complexe : c'est ainsi que les complexes zinciques et ferriques sont les plus anti-coagulants, tandis que les complexes cupriques et titaniques le sont beaucoup moins.

Des recherches faites parallèlement sur l'action de l'acide ascorbique en combinaison sodique ont montré que ce produit n'avait presque pas d'action sur la coagulation sanguine : *il est donc nécessaire d'employer, non pas l'acide ascorbique lui-même mais un complexe ascorbo-métallique.*

Cette curieuse propriété anti-coagulante nous paraît se rattacher à des phénomènes fermentaires.

c) Action sur l'Acétonémie

Il nous a été récemment donné de constater dans trois observations que l'acétonémie accompagnant un diabète grave avait considérablement diminué, et même disparu complètement dans un de ces cas, à la suite d'injections de complexes ascorbo-métalliques. Ces constatations, qui n'ont pas encore fait l'objet

d'une publication, nous paraissent être d'un grand intérêt du point de vue fermentaire.

d) Action sur un cas de sclérose en plaques

C'est probablement aussi, croyons-nous, par un mécanisme fermentaire, qu'est survenue l'amélioration considérable observée par nous chez une malade atteinte de sclérose en plaques (18), à la suite d'un traitement par 30 injections de complexe déhydrascorbique ferrico-magnésien.

TABLE DES MATIÈRES